Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
Bereich Stoffwechsel der Freien Universität Berlin
im Klinikum Charlottenburg
(Leiter: Prof. Dr. A. Ruiz-Torres)

Untersuchungen über den Effekt des Schilddrüsenhormons L-3,5,3-Trijodthyronin auf die Resorption von L-Prolin-^{14}c, Chloramphenicol-^{14}c und Digitoxin-^{3}h an der perfundierten Dünndarmschlinge der Ratte in Situ

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen der Freien
Universität Berlin

vorgelegt von
Nadjibullah Ahmadiar
aus Kabul

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547206_0020

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
Bereich Stoffwechsel der Freien Universität Berlin
im Klinikum Charlottenburg
(Leiter: Prof. Dr. A. Ruiz-Torres)

Untersuchungen über den Effekt des Schilddrüsenhormons L-3,5,3-Trijodthyronin auf die Resorption von L-Prolin-^{14}c, Chloramphenicol-^{14}c und Digitoxin-^{3}h an der perfundierten Dünndarmschlinge der Ratte in Situ

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen der Freien
Universität Berlin

vorgelegt von
Nadjibullah Ahmadiar
aus Kabul

Referent: Professor Dr. A. Ruiz-Torres

Korreferent: Professor Dr. H. Schleusener

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4.8.1976

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. EINLEITUNG..... 5
II. INTESTINALE RESORPTION..... 7
1. Morphologie und Funktion..... 7
2. Resorptionsmechanismen..... 1o
3. Ort und Mechanismus der Aminosäuren-resorption..... 16
4. Intestinale Resorption von Pharmaka..... 2o
5. Wirkung von Pharmaka auf den intestinalen Stofftransport..... 25
III. METHODIK..... 29
1. Material..... 29
2. Methodisches Vorgehen..... 31
a) Implantation..... 31
b) Inkubation..... 32
c) Perfusion..... 34
3. Auswahl der Methode..... 36
4. Weitere Versuchsanordnungen..... 37
a) Nachweis der sättigungsabhängigen Resorption als Kriterium des aktiven Transports von L-Methionin, L-Prolin und L-Lysin mittels der Perfusionsmethode..... 37
b) Nachweis der Diffusion als Resorptionsverhalten von Chloramphenicol..... 39
IV. ERGEBNISSE..... 41
1. Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von L-Prolin..... 41
2. Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von Chloramphenicol..... 43
3. Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von Digitoxin..... 44
V. DISKUSSION..... 46
1. Zur Resorption von L-Methionin, L-Prolin und L-Lysin..... 46
2. Zur Wirkung von Trijodthyronin auf die Re-

Seite

3. Zur Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von Chloramphenicol..... 48
4. Zur Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von Digitoxin..... 48
VI. ZUSAMMENFASSUNG..... 51
VII. LITERATURVERZEICHNIS..... 52

I. EINLEITUNG

Resorptionsstörungen bei Hyperthyreose oder unter der Therapie mit Schilddrüsenhormonen werden oft beobachtet, wenn auch diese Störungen in manchen Standardarbeiten über Malabsorption für unbedeutend erklärt (DEMLING 1969) oder gar nicht erwähnt werden (WESER et.al. 1966; JEFFRIES et.al. 1969). Es gibt viele Beobachtungen über das Auftreten von Diarrhoe bzw. Steatorrhoe bei Überschuß an Schilddrüsenhormonen (SIRULA et.al. 1966; MIDDLETON und THOMSON 1968, 1969; THOMAS et.al. 1973). Es ist nicht eindeutig geklärt, worauf diese Erscheinungen zurückzuführen sind. Möglicherweise spielen die Hypermotilität des Darmes und die schnelle Passage des Darminhaltes hierbei eine Rolle (HOLDSWORTH und BESSER 1968; MIDDLETON und THOMPSON 1969; HELLESEN et.al. 1969). ROMMEL et.a. (197o) nehmen an, daß die Ursache der Diarrhoe beim Schilddrüsenhormonüberschuß Folge einer Änderung des Enzymmusters sei. Sie fanden bei hyperthyreoten Ratten eine Erhöhung der Maltase- und Saccharase-Aktivität. Primäre Alterationen des Pankreas, der Galle und der Mucosa sind nicht festgestellt worden (MIDDLETON und THOMPSON 1969). Auch bei hyperthyreoten Menschen konnten sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch keine Mucosaveränderungen beobachtet werden (FERRIS 1972). Dabei ist bekannt, daß bei entsprechenden Konzentrationen das Schilddrüsenhormon die Zelle zu schädigen vermag.

Hohe Mengen von Schilddrüsenhormon sind bei der Substitutionstherapie im oberen Abschnitt des Dünndarmes vorhanden, so daß mit einer Beeinträchtigung der Aufnahmefunktion der hier anwesenden Zellen zu rechnen wäre. Es ist nämlich bekannt, daß das Schilddrüsenhormon - sogar in geringeren Konzentrationen als im Dünndarm unter den obigen Bedingungen - bei Zellsuspensionen eine dem Dinitrophenol ähnliche Wirkung entfaltet. Sie führt zur Hemmung der Aufnahme von Aminosäuren in die Zelle. Die Vermutung, daß bei Behandlung mit Schilddrüsenhormon die

Resorption von Aminosäuren gestört sein kann, ist daher nicht unberechtigt.

Die Behandlung der Herzinsuffizienz ist bei der Hyperthyreose bekanntlich mit Schwierigkeiten verbunden. Hohe Dosen von Digitalis zeigen dann kaum eine Wirkung (FRYE und BRAUNWALD 1961; BUCCINO et.al. 1967). Hierfür gibt es als Erklärungen: hoher Digitalisumsatz mit stark verkürzter Halbwertzeit (DOHERTY und PERKINS 1966) und/ oder schlechte Digitalisresorption. Für das letztere sprechen eine Reihe später zu erwähnender Befunde.

Ziel dieser Arbeit ist, die beiden oben erwähnten Fragen zu untersuchen. Im Hinblick auf den Mechanismus der Resorption von Aminosäuren einerseits (s. Ort und Mechanismus der Aminosäuren) und von Digitalis andererseits (s. intestinale Resorption von Pharmaka) sollen unsere Untersuchungen im Falle eines Effektes zu einer Aussage über sein Zustandekommen führen. Mit diesem Ziel wird nach einer Untersuchung über die Resorption von L-Methionin, L-Prolin und L-Lysin, die Aminosäure für die Experimente genommen, die bei der gewählten Versuchsanordnung am deutlichsten den Vorgang des sog. aktiven Transports widerspiegelt. Unter den Digitalissubstanzen wird dem Digitoxin als dem bestresorbierbaren Digitalikum der Vorzug gegeben. Demgegenüber wird die Resorption von Chloramphenicol unter den gleichen Bedingungen untersucht. Dieser Stoff wird bekanntlich ebenso gut wie Digitoxin resorbiert und zeigt daher eindeutiger als Digitoxin die Charakteristika der durch Diffusion erfolgten Aufnahme (KÄHLER 1965).

II. INTESTINALE RESORPTION

1. Morphologie und Funktion

Der Hauptteil der Ingesta wird im Dünndarm resorbiert. Unter Resorption, auch Absorption genannt, versteht man in der Verdauungsphysiologie die Substanzaufnahme durch die Saumzelle (Enterozyt) des Dünndarmepithels (Z.B. VOLKHEIMER 1972). Die Oberfläche des menschlichen Dünndarmes ist durch Kerkring'sche Falten, Zotten und Bürstensaum (Mikrovilli) um ein Vielfaches vergrössert. Ein 4 m langer Dünndarm des Menschen mit o,25 mm Lichtungsweite und o,31 m^2 Oberfläche erreicht durch Kerkring'sche Falten (Höhe 8 mm) eine Oberfläche von rund 1 m^2, mit Zottenbesatz (1 mm x o,16 mm, Zahl pro Dünndarm $1o^7$) 6 m^2 und schließlich durch 3ooo bis 65oo Mikrovillis/Zelle eine Oberfläche von insgesamt 1oo m^2 (KULENKAMPFF 1975). Nach CLASSEN (1973) wird insgesamt die Dünndarmoberfläche schätzungsweise um das 6oofache vergrößert. Nach seinen Untersuchungen wird eine weitere Vergrößerung durch die kuppelförmige Vorwölbung der Epithelzellen um etwa 25 % erzielt. Bei der idiopathischen Sprue-Glutenopathie kommt es durch Zottenverlust zu einer entscheidenden Verminderung der Oberfläche in den betreffenden Arealen (CLODI 1971). GROSS (1973) berechnet die Gesamtoberfläche des Dünndarmes unter Anwendung des Elektronenmikroskops 684o cm = o,684^2. Die Länge des Dünndarmes bei Ratten beträgt 7o cm.

1899 beobachtete OVERTON beim Studium des Permeationsverhältnisses verschiedener relativ kleinmolekularer organischer Stoffe, daß sie je nach Lipoidlöslichkeit besser in die Zelle eindringen. Aucher MEYER (1899) vertrat für eine spezielle Gruppe der Narkotika dieselbe Ansicht. Damit wurde erkannt, daß die Permeabilitätseigenschaften der Biomembranen durch Lipide bestimmt werden. Anfang der 3oer Jahre konnte durch Untersuchungen an Plasmamembranen festgestellt werden, daß die Zellmembran aus einem bimo-

lekularen Lipidfilm aufgebaut ist, der beiderseits absorbiertes Protein trägt. DANIELLI und DAVSON (1935) faßten diese Modellvorstellungen der bimolekularen Schicht der Zellmembran aus Lipid und Protein in einer Schemazeichnung zusammen und so entwickelte sich die DANIELLI-DAVSON-Theorie der Zellmembran. Später wurde dies von ROBERTSON (1959) elektronenmikroskopisch bestätigt, und zwar als eine "uniting membran", die zwei Lipoidschichten und zwei Proteinschichten enthält. SINGER und NICOLSON (1972) modifizierten die klassische DANIELLI-DAVSON-ROBERTSON-Theorie; sie meinen, daß die Proteine nicht nur auf der Lipid-Doppelschicht liegen, sondern zumindest teilweise in diese integriert sind.

Die Mikrozottenmembran (Plasmalemm) ähnelt im allgemeinen in ihrem Aufbau denjenigen des übrigen Organismus (HEINZ 1963). Deshalb spricht man von Elementarmembran oder "unitmembran". FISCHER (1969) hebt den höheren Proteinanteil der Mikrozottenmembran gegenüber den anderen Zellmembranen hervor. Die molekulare Zusammensetzung der Membranen ist nocht nicht ganz geklärt. MERKER (1968) beschreibt die Mikrozottenmembran als eine bimolekulare Schicht der Phosphlipide, Zerebroside und cholesterinähnlichen Substanzen, die von Proteinschichten umgeben ist. Die chemische Zusammensetzung der Lipid- und der Eiweiß-Schicht kann jedoch wechseln. So sitzen z.B. den Membranen der Mitochondrien Enzyme der oxydativen Phosphorylierung auf, den Membranen des glatten endoplasmatischen Retikulums in der Leber dagegen die arzneimittelabbauenden Enzyme (MERKER 1968). Die Mikrozottenmembran ist 9o - 11o Å dick und stellt den ersten Kontakt zwischen den Nährstoffen im Darmlumen und der resorbierenden Zelle dar. Die alkalische Phosphatase und die ATPase sind an die Mikrozottenmembran gebunden. Das äußere Blatt der Mikrozottenmembran ist mit einer Polysaccharidschicht (der sog. Surface coat) verhaftet. Diese Polysaccharidschicht hat sowohl bei der Adhäsion der Zellen untereinander, Vorbedingung epithelialer Verbände, als auch

bei der Phagocytose eine ausschlaggebende Bedeutung (MERKER 1968).

Die Konzeption eines Succus entericus, d.h. eines enzymhaltigen Darmsaftes, läßt sich heute kaum aufrechterhalten. In den Enterozyten sind eine große Zahl von Enzymen (Übersicht bei FISCHER 1969) nachgewiesen worden, die die Lipoide, Kohlehydrate und Nahrungseiweiße spalten und somit die Verdauung vervollständigen. Die Enterozyten resynthetisieren die Triglyceride, um diese in geeigneter Form weitertransportieren zu können. Die Triglyceride werden im Darmlumen durch Pankreaslipase in freie Fettsäuren und Monoglyceride gespalten. Sie passieren ohne Energieverbrauch die Permeabilitätsschranke (JOHNSTON) und BORGSTRÖM 1964). Nach JOHNSTON und RAO (1965) werden die Fettsäuren intrazellulär durch einen Multienzymkomplex unter ATP-Verbrauch aktiviert und mit dem Monoglycerid verestert. Die resynthetesierten Triglyceride fließen zu Tropfen zusammen, die durch Anlagerung von Phosphatiden und Protein zu den für den Abtransport stabilisierten Chylomikronen werden (SABESIN und ISSELBACHER 1965). Die Enterozyten haben also als Aufgabe: die Aufnahme der organischen und anorganischen Moleküle, die Verdauung, die Resynthese und das Eindringen der resorbierbaren Stoffe in den Organismus. Der Dünndarm resorbiert Wasser, hydrophile Stoffe in Lösung und Lipide. Die Mikrozottenmembran stellt infolge ihres Lipoidgehaltes eine Permeabilitätsschranke für wasserlösliche Moleküle dar und läßt nichtionisierte Substanzen durchdringen. Alle Stoffe, die vom Organismus über Blut und Lymphwege aus dem Darmlumen aufgenommen werden, müssen das einschichtige, hochprismatische Epithel der Mucosa und Serosa durchqueren. Da die Epithelzellen darmlumenwärts fest einanderhaften und die Interzellularspalten gegen die Darmlichtung durch "tight junction" verschlossen sind, führt der Weg der Stoffaufnahme durch die Zellen selbst, transzellulär (KULENKAMPFF 1975). Die Zellmembran wählt aus, welche Stoffe in die Zelle eindringen (selektive Permeabilität). Der aufgenommene Stoff durchquert die lumenseitige Zellmembran,

muß durch das Zytoplasma wandern und tritt nach Passage der Basalmembran,der Lamina propria in Lympf- oder Blutbahn über.

2. Resorptionsmechanismen

Noch im Jahre 1921 vertrat GOLDSCHMIDT die Ansicht, daß die Resorptionsvorgänge im wesentlichen mit Hilfe der Diffusionsgesetze zu beschreiben seien. In den dreißiger Jahren haben dann VISSCHER und seine Mitarbeiter (Literatur bei RUMMEL 1965) auf Grund ihrer Befunde über Chlor und Wasserbewegung im Darm, die nicht mit Diffusionsgesetzen erklärt werden konnten, von aktiver Resorption gesprochen. DANIELLI sprach 1954 außer von der bis zu diesem Zeitpunkt geläufigen passiven Diffusion und aktivem Transport, auch von "facilitated" (= erleichterte) Diffusion. Heute sind folgende Formen der Resorption bekannt: a) Passive Diffusion, b) Erleichterte Diffusion, c) Aktiver Transport, d) Pinoytose, e) Phagocytose.

Die Plasmamembran kann durch Ein- und Ausbau weiterer Glieder rasch wachsen und zerfallen. So können durch Einschluß in bläschenförmige Abschnürungen der Plasmamembran auch molekular gelöste Stoffe und kolloide Partikel in die Zelle eingeschleust oder Zelltrümmer und ganze Zellen aufgenommen werden. Diese Mechanismen der Resorption werden als Pinocytose bzw. Phagocytose bezeichnet (s. MATTER 197o). Wobei sich bei der Pinocytose um die Aufnahme von molekular gelösten Stoffen oder festen Körpern mit einem Durchmesser von kleiner als o,1 µm handelt und bei der Phagocytose um die Aufnahme von Partikeln mit einem Durchmesser von größer als o,1 µm. Pinocytose und Phagocytose sind Prozesse, die Energie verbrauchen (s. SLOANE und YORK 1969). Welche Bedeutung der Pinocytose und Phagocytose für den Durchtritt von Pharmaka durch Membranen zukommt, ist bisher kaum geklärt. Von manchen Autoren (z.B. BOOTH 1968) wird der Durchtritt von an das IF gebundenem Vitamin B_{12} in die Epithelzellen des Dünndarmes durch den Vorgang der

Pinocytose für wahrscheinlich gehalten.

Eine andere Form der Stoffaufnahme wird als Persorption bezeichnet (VOLKHEIMER et.al. 1968). Sie umschreibt das Hindurchgeknetet werden von Stärkekörnern (Größenordnung 1o um) in die Blut- oder Lymphbahn zwischen den Darmepithelien oder an Stellen, wo diese abgeschilfert sind. VOLKHEIMER hat in einer Reihe von Arbeiten diesen Vorgang ausführlich dargelegt (VOLKHEIMER und SCHULZ 1968; VOLKHEIMER et.al. 1968; VOLKHEIMER 1972).

a) Passive Diffusion

Auch Diffusion, einfache Diffusion oder passiver Transport genannt, benötigt bei der Resorption keine eigene Stoffwechselenergie. Die Durchtrittsgeschwindigkeit wird bestimmt durch die Molekülgröße des zu resorbierenden Substrates und den elektrochemischen Gradienten. Sie wird ausgedrückt durch das Fick'sche Prinzip:

$$\frac{d_s}{d_t} = K.qA \frac{c_1 - c_2}{d}$$

d_s = passierende Substratmenge; d_t = Zeiteinheit; $c_1 - c_2$ = Konzentrationsdifferenz; d = Schichtdicke; A = Grenzoberfläche; K = Diffusionskonstante und q = Lipoid-Wasser-Verteilungskoeffizient, da die Substanz durch die Lipoidschicht der Membran dringt. Die Mikrozottenmembran ist aber nicht ausnahmslos für alle lipoidlöslichen Stoffe durchgängig. Mineralöl hat einen sehr hohen Lipoid-Wasser-Verteilungskoeffizient, trotzdem wird es vom Dünndarm nicht leicht resorbiert. Dagegen ist die Diffusion von nicht lipoidlöslichen Stoffen auch möglich, vorausgesetzt die Membran ist für gelöste Moleküle frei durchgängig. Wasser ist das beste Beispiel. Die Lipoidschicht ist durch Poren unterbrochen. Wasserlösliche Stoffe treten durch wasserführende Poren der Dünndarmepithelzellwände (hypothetisch) oder durch äquivalente Durchtrittszonen

(CLODI 1971). Durch die Lipoidschicht ist die Diffusion von hydrophoben, lipoidlöslichen Molekülen möglich; ein Weg über den offensichtlich die Aufnahme der Triglyceridspaltprodukte sowie der fettlöslichen Vitamine und Sterole erfolgt. Die meisten Pharmaka werden durch passive Diffusion aufgenommen. Der Durchmesser der Membranporen wird von vielen Autoren (z.B. LINDEMANN und SOLOMON 1962) bei 4 Å angegeben. Das bedeutet, daß die nicht lipoidlöslichen Stoffe mit einem größeren Moleküldurchmesser (z.B. Streptomycin) nicht diffundieren können. Allerdings ist die Resorption von anderen größeren Molekülen nachgewiesen worden, z.B. ist der Botulismus auf die Resorption von Clostridium botulinum zurückzuführen. Auch Insulin (LASKOWSKI et.al. 1958) und Heparin (LOOMIS 1959) sind resorbierbar.

b) Erleichterte Diffusion

Es handelt sich um die Transportform, die nicht gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgt, also keinen aktiven Transport (s. unten). Dabei nimmt die Transportgeschwindigkeit im Verhältnis zurKonzentration nicht liniar zu, wie bei der passiven Diffusion. Die erleichterte Diffusion hat gemeinsam mit dem aktiven Transport die kompetitive Hemmung und die Sättigungskinetik. Diese Sättigung (T_m) entspricht Kurven, die nach der Michaelis-Menten-Kinetik ablaufen und bei Enzymreaktionen zu beobachten sind. Sie werden meist nach LINEVEAVER-BURKE (1934) dargestellt. Diese Tatsache beweist noch nicht, daß es sich um ein enzymatisches Geschehen handelt. Diese von DANIELLI eingeführte "facilitated Diffusion" wird auch katalisierte Permeation oder carriervermittelter Transport genannt. Ein Carrier ist bisher nicht nachgewiesen worden. Seine Existenz ist hypothetisch. Es werden Proteine als Carrierbestandteil diskutiert. Seine Existenz wird begründet durch Stereospezifitäten, T_m und kompetitive Hemmung, die auf eine begrenzte Anzahl von diesen Trägermolekülen hinweisen. Die Carrier-Funktion wird folgenderweise erklärt (GRAY und INGELFINGER 1965; LEFEVRE 1964; WILBRANDT

1963): Ein Carrier Molekül (C) verbindet sich an der Mucosaseite (Zellaußenseite) der Zellmembran mit dem zu transportierenden Stoff (S). Es entsteht daher an dieser Stelle eine hohe Konzentration CS, die bewirkt, daß CS auf Grund des Konzentrationsgefälles auf die Zellinnenseite der Membran diffundiert. Dort folgt die Entkopplung. Der Komplex spaltet sich wieder in C und S und der freie Träger C kehrt dann in die Ausgangssituation zurück.

Der Carrier erleichtert den Transport von wasserlöslichen Substanzen durch die Membran, er führt ihn aber nicht aus (CSAKY 1975). Nach der Hypothese von Csaky macht der Carrier durch vorübergehende Verbindung das Molekül fettlöslich und dadurch kann es durch die Lipidmembran wandern. Die treibende Kraft für die Translocation kann immer noch die Konzentrationsdifferenz zwischen den beiden Seiten der Membran sein, so daß - solange die Carrierseite nicht abgesättigt ist - der Transport hauptsächlich die Kinetik des Diffusionstyps, gemäß dem FICK'schen Gesetz, anzeigt. CSAKY sieht seine Hypothese durch die Untersuchungen bestätigt, bei denen der Sättigungsprozeß vom Zuckertransport durch DMSO (Dimethylsulfoxid), eine fettlösliche Substanz, aufgehoben und in eine Diffusionskinetik umgewandelt wird. Phlorizin als ein spezifischer Inhibitor des Zuckertransports, und zwar durch Kompetition mit dem Zuckermolekül um den Carrier, weist keine hemmende Wirkung auf, wenn DMSO anwesend ist (CSAKY 1972).

c) Aktiver Transport

Es handelt sich um den Transport eines Stoffes mittels eines Carriers, der außerdem mit einer energieverbrauchenden "Pumpe" verbunden ist. Er erfolgt gegen einen chemischen oder elektrochemischen Gradienten.

Von chemisch sehr ähnlichen Substanzen werden einige wesentlich besser aufgenommen (z.B. Glucose, Galaktose) als andere (z.B. Mannose). L-Glucose, D-Arabinose,

L-Xylose und D-Aminosäuren penetrieren in verschiedenen Zellarten im Vergleich zu D-Glucose, L-Arabinose, D-Xylose und L-Aminosäuren viel langsamer (WILLBRANDT 1950, 1954, 1957). Die zu transportierenden Substanzen werden auch aufgenommen, wenn ihre Konzentration im Darmlumen niedriger ist als in der Blutbahn, in die sie transportiert werden (Bergauftransport). Der aktive Transport stellt somit Konzentrierungsarbeit dar und ist auf die Anlieferung von Stoffwechselenergie angewiesen. Eine indirekte Bestätigung für diese Theorie ist dadurch gegeben, daß bei fehlender metabolischer Energieversorgung der Transport ausbleibt, wie durch Unterbrechung der O_2-Zufuhr oder durch Enzymgifte (Cyanid, Dinitrophenol, Jodessigsäure). Die Wirksamkeit von Dinitrophenol spricht dafür, daß die unmittelbare Energiequelle energiereiches Phosphat ist (WILLBRANDT 1957). HOFFMANN (1961) hat festgestellt, daß der Natriumtransport in vergifteten oder erschöpften Zellen durch Zufuhr von ATP reaktiviert werden kann. LEHNINGER (1960) hebt die Übertragung von Energie bei biochemischen Reaktionen fast ausschließlich durch gemeinsame Zwischenprodukte hervor. Es gibt bekanntlich zahlreiche Beispiele dafür, wie die Energie aus der Spaltung energiereicher Phosphate durch aktivierte Intermediärprodukte auf andere chemische Reaktionen übertragen wird (HEINZ 1963). Möglicherweise gelten für aktive Transportvorgänge grundsätzlich ähnliche Mechanismen. Auf der Suche nach derartigen Zwischenprodukten wurde man auf eine in der Zellmembran oder in den Mikrosomen lokalisierte ATPase aufmerksam, die im Gegensatz zu anderen ATPasen außer Magnesium-, auch Natrium- und Kalium-Ionen benötigt (NETTER 1961; POST et.al. 1960; SKOU 1960). Während die Rolle der Membran-ATPase als Natrium-Kalium-Austauschpumpe ausreichend geklärt ist (s. hierzu MULLINS 1972, CSAKY 1975), ist es noch nicht klar, welche Rolle sie beim aktiven Transport von Anelektrolyten spielt. Man weiß nur, daß es eine Pumpe im Darm gibt - die Natriumpumpe oder ATPase - womit der aktive Transport energetisch versorgt wird. Die Herzglykoside

hemmen die ATPase-Pumpe und gleichzeitig den aktiven Transport von Zuckern und Aminosäuren etc. (CSAKY 1961; CSAKY und HARA 1965). Aus den Beobachtungen, daß die steigenden Konzentrationen von Natrium die Resorption von Zucker und Aminosäuren beschleunigen, während das Fehlen von Natrium zu einer Hemmung der Resorption derselben führt (CSAKY und THALE 1960; CSAKY und ZOLLICOFFER 1960; SCHULTZ und ZALUSKY 1964; CRANE 1965; BOSACOVA und CRANE 1965) schließt man, daß die Anwesenheit von Natrium für den aktiven Transport der organischen Moleküle unbedingt notwendig ist. Nach CRANE (1962) und FISCHER (1969) soll die Energie und damit die Transportkraft für den Eintritt von Substanzen in die Zelle in erster Linie die niedere intrazelluläre Natriumkonzentration bilden, die ihrerseits von einem energieabhängigen Mechanismus, der das Natrium aus den Zellen hinauspumpt (Natrium-Pumpe, die am basalen Pol der Zelle bereit gestellt ist), aufrechterhalten wird. Der Carrier soll neben der substratspezifischen Bindungsstelle für Zucker, Aminosäuren und andere aktiv zu transportierende Substanzen, eine weitere für Natrium besitzen. CSAKY (1975) sieht dagegen keinen Beweis dafür, daß Natrium für die Funktion des Carriers notwendig wäre. PIETRZYK und HEINZ (1972) konnten durch Versuche an Ehrlich-Zellen nachweisen, daß der Energiebedarf des Transports der Aminoisobuttersäure nicht ausschließlich aus dem Natriumgradienten stammt. FÖRSTER und MENZEL (1972) kamen nach ihren in vivo Versuchen bei Ratten zu der Schlußfolgerung, daß für den Bergauftransport von Glucose im Dünndarm ein osmotischer Druck erforderlich sei, der etwa dem osmotischen Druck des Blutes entspricht. Dieser osmotische Druck kann auch mit Magnesiumsulfat erreicht werden, so daß die Abwesenheit des Natriums die Glucoseaufnahme unbeeinflußt läßt.

3. Ort und Mechanismus der Aminosäurenresorption

Wie bekannt, geschieht die Resorption der Proteine nach Hydrolyse im Magen und Dünndarm in Form von Aminosäuren. In vitro sollen die Proteine auch in Peptidform durch die Darmwand resorbiert werden (CHENG und MATTHEWS 197o). Es ist festgestellt worden, daß während der Proteinverdauung der Peptidgehalt im Pfortaderblut ansteigt. Dies könnte darauf beruhen, daß auch in vivo die Resorption der Proteine in Form von Peptiden möglich ist. Allerdings kann die Dünndarmzelle nach der Resorption die Aminosäuren zu Peptiden bzw. zu Proteinen synthetisieren, insbesondere für ihren Eigenbedarf (BRAGDEN 1958; BUSCH et.al. 1959). Säuglinge können in den ersten drei Tagen Colostrum und im ersten Monat mütterliche Antikörper unverändert aus dem Darm resorbieren. Das Zustandekommen vieler Nahrungsmittelallergien ist durch Proteinresorption zu erklären.

Als Ort der Aminosäurenresorption wird von den meisten Autoren der obere Dünndarmanteil angegeben. Nach Untersuchungen von BORGSTRÖM et.al. (1957) konnten beim Menschen 8o % des ^{131}J-Serumalbumins in den ersten 1oo cm des Dünndarms resorbiert werden, aber bis zum endgültigen Abschluß der Resorption wurde der ganze Dünndarm benötigt. Auch im Colon ist eine Resorption der Aminosäuren beobachtet worden, wenn auch wesentlich langsamer als im Dünndarm (RHOADS et.al. 1939). Der ganze Magen-Darmtrakt ist zur Resorption von Aminosäuren befähigt (SCHLÜSSEL und SUNDER'PLASMAN 1953; PARKINS et.al. 196o; ROBINSON und SHAW 196o). Die Resorption von Aminosäuren geschieht rasch und schnell, sodaß die Eiweißresorption beendet ist, noch bevor der untere Dünndarm erreicht ist (MATTHEWS 1969).

Die resorbierbaren Aminosäuren im Darmlumen sind die aus dem Abbau der Nahrung entstandenen Proteine und die in das Darmlumen ausgeschiedenen endogenen Proteine (NASSET 1957). Außerdem ist es möglich, daß eine Transaminierung während der Resorption erfolgt. Gibt man ausschließlich

Glutamin- oder Asparaginsäure in den isolierten Darmsack, so entstehen auf der Serosaseite erhöhte Alaninmengen (NEAMY und WISEMAN 1957, 1958).

Der Mechanismus der Aminosäurenresorption wird in frühen Arbeiten durch einfache Diffusion oder durch Diffusion und aktiven Transport interpretiert (s. MATTHEWS und LASTER 1965). Eine nennenswerte Aminosäurenkonzentration in den einzelnen Körperzellen kann allerdings nur erzielt werden, wenn die Aminosäuren aktiv aus dem Blut aufgenommen werden. Der Transport der natürlich vorkommenden L-Aminosäuren durch die Mucosazellmembran erfolgt an der Bürstensaumseite aktiv gegen ein Konzentrationsgefälle (ADIBI 1967). Nach Anreicherung in der Mucosazelle werden sie durch passive Diffusion ins Interstitium abgegeben (FISCHER 1969). Erstmalig machten HÖBER und HÖBER (1937) auf den aktiven Transport von Aminosäuren aufmerksam. Entscheidend für die Annahme war die Beobachtung, daß L-Aminosäuren schneller aufgenommen werden als die D-Formen (GIBSON und WISEMAN 1951; MATTHEWS und SMYTH 1952, 1954; AGAR et.al. 1953; WILSON und WISEMAN 1954). Ein Kriterium des aktiven Transports, nämlich die stereochemische Spezifität, ist hiermit erfüllt. Darüber hinaus wies WISEMAN (1951; 1956) nach, daß die L-Aminosäuren gegen ein Konzentrationsgefälle aufgenommen werden. Mit Hilfe der Methode des umgestülpten Säckchens wurde ferner bewiesen, daß die Aminosäuren nicht nur bergauf aufgenommen werden, sondern auch, daß hierfür O_2 notwendig ist. Die Resorption von L-Histidin wird durch 2,4-Dinitrophenol gehemmt (AGAR et.al. 1954).

Zusammenfassend sind für den aktiven Transport von Aminosäuren folgende strukturelle Gemeinsamkeiten notwendig:
1. Eine Aminogruppe am Alpha-Kohlenstoff (cyclische Aminosäuren z.B. Prolin werden auch aktiv transportiert).
2. Eine freie Carboxylgruppe. Der aktive Transport findet nicht statt, wenn die Carboxylgruppe verestert oder anderweitig substituiert ist. Methylester von Alpha-Amino-

säuren (LIN et.al. 1962) und die Substitution der Carboxylgruppe des Glycins (PAINE und HEINZ 196o) hebt den aktiven Transport auf. 3. Die Anwesenheit von einem H-Atom in Alpha-Stellung scheint erforderlich (s. DAVENPORT 1971). Dennoch gibt es Beobachtungen, wonach das H-Atom durch CH_3 ersetzt werden konnte, ohne einen Wirkungsverlust des aktiven Transports hervorrufen zu können (LIN et.al. 1962). Allerdings war die Aufnahmegeschwindigkeit dabei stark herabgesetzt. MATTHEWS (1969) und CLASSEN (1973) halten die Anwesenheit des H-Atoms überhaupt nicht für erforderlich. Bei der Substitution von H-Atomen durch verschiedene Radikale auch durch CH_3 sehen sie nämlich keine Veränderung der Resorption. 4. R kann ein anderes H-Atom oder eine komplizierte Gruppe sein. Es muß eine positive Ladung aufweisen. Aminosäuren mit negativer Ladung wie z.B. Glutaminsäure werden höchstwahrscheinlich nicht aktiv transportiert (HEINZ 1961; CLASSEN 1973). Sie hemmen auch den Transport anderer Aminosäuren nicht. 5. L-Stereoisomeren von Alpha-Kohlenstoff werden schneller aufgenommen als D-Isomeren. Am isolierten Darmsack werden L-Aminosäuren gegen ein Konzentrationsgefälle transportiert, D-Aminosäuren nicht (LIN et.al. 1962).

Aus diesen Beobachtungen schließt man, daß die L-Aminosäure durch aktiven Transport und die D-Isomeren durch passive Diffusion von der Zelle aufgenommen werden. Ausnahmen sollen L-Methionin und L-Leucin bilden, da sie im Gegensatz zu ihren D-Isomeren vermutlich nicht aktiv transportiert werden (JERVIS und SMYTH 196o; JACOBS und LANG 1965; CLASSEN 1973). Nach CLASSEN (1973) sollen Aminosäuren mit zwei Carboxylgruppen (Asparagin- und Glutaminsäure) und die mit zwei Aminogruppen (Lysin und Ornithin) ebenfalls diffundieren. Wegen der Unbeeinflußbarkeit der Resorption von neutralen Aminosäuren in Anwesenheit von basischen, nahm man an, daß die basischen Aminosäuren nicht aktiv transportiert werden (s. auch PICHOTKA 1975). REISER und CHRISTENSEN (1971) beobachteten dagegen eine "kompetitive" Beschleunigung des aktiven Transports von

L-Lysin und Ornithin durch neutrale Aminosäuren (s. unten).

Über den Mechanismus des aktiven Transports der Aminosäuren ist wenig bekannt (HEINZ 1961). RIGGS et.al. (1953) sowie CHRISTENSEN et.al. (1954) haben u.a. beobachtet, daß die Zugabe von Pyridoxin und Pyridoxalphosphat die Aufnahme der Aminosäuren in die Ehrlich-Zellen stimuliert. Darüber hinaus ist die Resorption von Aminosäuren von der Mitwirkung von Pyridoxalphosphat abhängig und wird durch Verabfolgung von Desoxypyridoxin als Antivitamin gehemmt (JACOBS und HILLMANN 1958). Erwähnenswert ist außerdem, daß Pyridoxin und Pyridoxalphosphat die intestinale Resorption von L-Tyrosin gegen die Wirkung von 2,4-Dinitrophenol schützen (JACOBS et.al. 1960 a, b). Der aktive Transport von Glycin vom Dünndarmlumen in die Mucosazellen wird durch Methionin kompetitiv gehemmt, der Austritt in das Interstitium bleibt unbeeinflußt (NEWEY und SMYTH 1962; 1964). L-Aminosäuren der Monoaminocarboxylgruppe, insbesondere die mit langen Ketten hemmen sich gegenseitig bei der intestinalen Resorption, während die Carboxylaminosäuren keinerlei Einfluß auf den aktiven Transport von diesen Aminosäuren haben sollen (WISEMAN 1955; AGAR et.al. 1956). Aus der Beobachtung, daß die basischen Aminosäuren sich nicht gegenseitig hemmen, hatte man, wie erwähnt angenommen, daß sie nicht aktiv transportiert werden. Dabei kommt es bei bestimmten Erbkrankheiten wie bei der Zystinurie gleichzeitig zu einer Störung der Rückresorption bestimmter Aminosäuren in den Nierentubuli und zu Resorptionsstörungen der gleichen Aminosäuren in der Darmwand (MILNE et.al. 1961). Zur Erklärung wird angenommen, daß hier ein spezifisches System für den Transport von Cystin und basischen Aminosäuren gestört sei. Man nimmt an, daß wie bei der Rückresorption der Aminosäuren im Nierentubulus für den Transport der Aminosäuren durch die Mucosazellen vier Transportsysteme existieren: 1. Neutrale Aminosäuren, 2. Dibasische Aminosäuren, 3. Iminosäuren und Glycin, 4. Monoaminodicarbonsäuren (da sie nicht aktiv transportiert werden, als 4., nicht aktives System). Diese Transportsysteme sind nicht

immer spezifisch. Cystin (neutral) wird bei den dibasischen Aminosäuren transportiert (DENT et.al. 1954). Man kann nicht in allen Zelltypen alle Transportsysteme beobachten. Die Schleimhaut des Rattendarmes transportiert z.B. neutrale Aminosäuren gegen das Konzentrationsgefälle, doch höchstwahrscheinlich keine basischen oder sauren Aminosäuren (HEINZ 1961).

Die Resorptionsrate der einzelnen Aminosäuren ist verschieden. Es hängt nicht nur von chemischer Zustandsform und Molekülgröße ab, sondern auch von Versuchsbedingungen, Spezies (LIS et.al. 1971) und Konzentration (DELHUMEAU et.al. 1962; ORTEN et.al. 1959; ORTEN 1963). ORTEN (1963) fand bei einer Versuchsanordnung, daß bei äquimolarer Menge jeder einzelnen Aminosäure in einer Nahrungsmittelmischung die Resorptionsmaxima in folgender Reihenfolge absanken: Arginin (Resorptionshalbwertzeit 2o min), Isoleucin, Methionin, Leucin, Valin, Lysin, Phenylalanin, Cystin, Asparaginsäure, Alanin, Serin, Threonin, Histidin, Glycin und Glutaminsäure (Resorptionshalbwertzeit 15o min). Bei ähnlicher Versuchsanordnung an Ratten kamen DELHUMEAU et.al. (1962) zu anderen Ergebnissen.

4. Intestinale Resorption von Pharmaka

Die intestinale Resorption ist stark von physikalisch-chemischen Eigenschaften abhängig, wie Lipoid-Wasser-Verteilungskoeffizient, Teilchengröße, Konzentration (s. passive Diffusion) sowie pH-Wert, elektrischer Ladung und Aggregatzustand. Die große Zahl der oral anwendbaren Pharmaka besteht aus organischen Verbindungen, die lipoidlöslich sind und deren Resorption entsprechend dem steigenden Lipoid-Wasser-Verteilungskoeffizient zunimmt. Die Bedeutung der Lipoidlöslichkeit für die Resorption der Pharmaka wurde insbesondere durch die Arbeiten von SCHANKER et.al. (1958; 196o) und HOGBEN et.al. (1959) herausgestellt, z.B. im Falle von Herzglykosiden ist die

Lipoidlöslichkeit Voraussetzung für eine gute Resorption (SCHEDL und CLIFTON 1961). Die Herzglykoside haben bei grundsätzlich gleichem Aufbau aus einem Steroid als Aglykon und einem oder mehreren Zuckern eine stark unterschiedliche Lipoidlöslichkeit, welche durch Art, Anzahl und Stellung der Substituenten am Steroidkern sowie Art und Anzahl der Zucker bedingt wird. Die Resorptionsquote für gut lipoidlösliches Digitoxin wird 9o - 1oo %, für mäßig lipoidlösliches Digoxin 5o - 7o % und für wasserlösliche Strophanthine 0 - 5 % angegeben. Durch Azetylierung steigt die Lipoidlöslichkeit und damit auch die Resorbierbarkeit der Glykoside (SCHEDL und CLIFTON 1961; GREEFF et.al. 1965; BENTHE und CHENPANISCH 1965). Hierauf beruht die Herstellung von Beta-Azetyldigoxin und Pentaazetylgitoxin. Aber es scheint, daß die Korrelation zwischen Lipoidlöslichkeit und guter Resorption der Herzglykoside nicht bei allen Spezies zutrifft. FORTH et.al. (1969 b) fanden nämlich, daß mit steigender Polarität der Glykoside die Resorptionsquote bei der Ratte abnimmt, beim Meerschweinchen nicht. Es sind nicht alle lipoidlösliche Pharmaka gut resorbierbar, z.B. Gitoxin, ein lipoidlösliches Steroid, wird kaum resorbiert (HACKENBERG 1953). Erst durch Azetylierung (Pengitoxin) erreicht es eine Resorptionsquote von ca. 62 % (HERTER 1973; SUNDERMANN und FIEHRING 1973). Mineralöl mit sehr hoher Lipoidlöslichkeit ist vom Dünndarm kaum resorbierbar. Sowohl Gitoxin als auch Mineralöl sind kaum wasserlöslich. Lipoidlösliche, zugleich jedoch wasserunlösliche Verbindungen werden häufig deshalb schlecht resorbiert, weil sie infolge ungenügender Verteilung im wäßrigen Milieu auf eine zu kleine Resorptionsfläche beschränkt bleiben.

Die Resorption eines Pharmakons ist von seinem Dissoziationsgrad bzw. von pH-Wert an der Applikationsstelle, also von der Dissoziationskonstante (pKa) der Substanz abhängig (SCHANKER 196o). Diese Beziehung wird durch die HENDERSON-HASSELBALCH'sche Gleichung vertreten (SCHANKER et.al. 1958; VOGT 1965):

Für die Basen

$$pKa = pH + \log \frac{[\text{undiss. Base}]}{[\text{Basenion}]}$$

Für die Säuren

$$pKa = pH + \log \frac{[\text{Säurenion}]}{[\text{undiss. Säure}]}$$

Starke Säuren (pKa 3) und starke Basen (pKa 8) sind wegen der erheblichen Dissoziation im Dünndarm wenig resorbierbar (SCHANKER et.al. 1958). Nach Untersuchungen von HOGBEN et.al. (1959) hat Salicylsäure ihre höchste Resorptionsrate bei pH 4 und die niedrigste bei pH 8 (pKa = 3) und Chinin ihre höchste bei pH 8 (pKa = 8,4) und die niedrigste bei pH 4. Bei steigenden pH nimmt die Resorption von Säuren ab, die von Basen zu. Sehr schwache Säuren und Basen wie Phenol, Benzoesäure, Thiopental und eine Anzahl von Anilinderivaten können leicht resorbiert werden. Stärker ionisierte Säuren und Basen wie Acetylsalicylsäure, Theophylline,Theobromine und Aminopyrine werden weniger leicht, und vollständig ionisierte Verbindungen wie Phenolrot, Sulfaguanidin und Sulfasalycilsäure am langsamsten resorbiert (SCHANKER 196o; HOGBEN et.al. 1959). Da allerdings die Substanz mehrere Stunden mit der Dünndarmschleimhaut in Berührung bleibt, ist eine gewisse Resorption auch bei stark ionisierten Arzneimitteln zu erwarten (s. OPPELT 1973).

Der Nachweis einer passiven Diffusion schließt nicht aus, daß gleichzeitig andere Vorgänge - z.B. aktiver Transport - stattfinden. Ein Pharmakon kann aktiv transportiert werden, wenn seine chemische Struktur der natürlich vorkommenden Substanzen ähnelt (s. SCHANKER 1972), z.B. 5-Fluorouracil und 5-Bromouracil werden ähnlich wie Pyrimidine, Uracil und Thymin aktiv transportiert (SCHANKER und JEFFREY 1961; 1962; SCHANKER und TOCCO 1962). Ein gleicher Befund wurde von RAGOZZINO und MALONE (1963) für die Resorption von Chinin und Chinidin in Gegenwart von Thioharnstoff bzw. Thioharnstoffderivaten erfunden.

Der Transportvorgang der Herzglykoside in die Zelle ist noch nicht geklärt und ist Gegenstand weiterer Forschungen. Klinische Beobachtungen deuten darauf hin, daß neben der passiven Diffusion auch ein anderer Mechanismus für ihre Resorption verantwortlich sein muß. Die experimentellen Befunde sind widersprüchlich. Bei der Resorptionsquote von Convallatoxin, Convallatoxal und Quabain konnte eine deutliche Dosisabhängigkeit beobachtet werden (LAUTERBACH 1963; 1964; 1965 a; 1967 a). Untersuchungen von RUIZ-TORRES und Mitarbeitern (HÜSTEN et.al. 1968; HÜSTEN und RUIZ-TORRES 1969; RUIZ-TORRES und HÜSTEN 1971) und von SCHRÖDER (1969) an Ehrlich-Tumorzellen sprechen ebenfalls für einen aktiven Transport der Herzglykoside. Bei der Prüfung der Digoxinresorption an der perfundierten Dünndarmschlinge der Ratte konnte eine sättigungsabhängige Resorption, also eine Aufnahme begrenzter Kapazität festgestellt werden (RUIZ-TORRES und OHLMEIER 1971). In gleicher Weise wurde die Dünndarmresorption von Digitoxin untersucht (OHLMEIER und RUIZ-TORRES 1972); der Resorptionsmechanismus war dabei eine passive Diffusion. Dieser letzte Befund stimmt mit den Ergebnissen von GREENBERGER et.al. (1969) über die Resorption von Digitoxin und von FORTH et.al. (1969 a) sowie CALDWELL et.al. (1969) über die Resorption von Digitoxin, Digoxin und Ouabain überein, die eine konzentrationsunabhängige Resorption sowohl in vitro, als auch in vivo am Rattendünndarm feststellen konnten. LANMAN et.al. (1973) untersuchte die Permeation von Herzglykosiden (Ouabain, Dehydrooouabain, Digoxin und Digitoxin) durch den Respirationstrakt und kamen zu dem Ergebnis, daß sie hauptsächlich durch passive Diffusion die Zellbarriere passieren. ORZECHOWSKI (1965) vermutet die Resorption der Digitaloide durch den Mechnismus der erleichterten Diffusion.

Die Herzglykoside zeigen aber auch bei einer Reihe anderer Untersuchungen Eigenschaften, die auf den Vorgang ihrer aktiven Aufnahme hinweisen. Die Ouabainaufnahme durch Leberschnitte ist stoffwechselabhängig, besitzt

eine Sättigungskinetik und ist durch andere cardiotone Steroide hemmbar (KUPFERBERG und SCHANKER 1968). Die Resorption von Convallatoxin ist von der Natrium-Konzentration im Perfusionsmedium abhängig (LAUTERBACH 1967 b). Die Permeationsrate der Herzglykoside zeigt von der Blutzur Lumenseite hin eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Angebotskonzentration; die relative Aufnahme ist von der Blutseite höher als von der Lumenseite her; sie sinkt mit steigendem Angebot (LAUTERBACH 1975). Die Penetration der Herzglykoside in die Zelle ist stoffwechselabhängig und wird durch Stoffwechselgifte gehemmt (DUTTA et.al. 1972; DAMM und WOERMANN 1974). Die Herzglykoside hemmen den aktiven Transport von Zuckern, Aminosäuren, Natrium, Calcium, Gallensäuren und Uracil (CSAKY 1961; 1963 a; 1965; CSAKY et.al. 1961; CSAKY und LASSEN 1964; McDOUGAL et.al. 1960; FORTH und RUMMEL 1967; PARKINSOND 1964; SCHULTZ und CURRAN 1970). Die erwähnten Substrate werden durch den Na^+-abhängigen aktiven Transport über die Bürstensaumembran der Mucosazelle resorbiert (WILBRANDT und LENGYEL 1933, WILBRANDT 1961, FÖRSTER und MEHNERT 1965; CURRAN 1965, 1972; USSING 1954, SCHULTZ und CURRAN 1968; SCHACHTER 1960, 1966, WALLING und ROTHEN 1969, EWE 1972, 1974; CASPARY 1972, 1974; SCHANKER und TOCCO 1960, SCHANKER und JEFFREY 1961). Die Wirkung der Herzglykoside auf die durch passive Diffusion aufgenommenen Substanzen, z.B. Harnstoff (LAUTERBACH 1965 b) bleibt unbeeinflußt. Man rechnet die Herzglykoside zu den spezifischen Inhibitoren der K^+- und Na^+-abhängigen Membran-ATPase (SCHATZMAN 1953; POST et.al. 1960; GLYNN 1964; WHITTAM und WHEELER 1961, ROBINSON 1968), die ein integraler Bestandteil des aktiven Transports ist. Auf diese inhibitorische Wirkung der Herzglykoside auf die Membran-ATPase werden sowohl die Beeinflussung des aktiven Transports organischer Moleküle, als auch der positiv inotrope Effekt (REPKE 1964) zurückgeführt. DAMM und WOERMANN (1974) untersuchten die Wirkung von Probenecid auf die intestinale Resorption von Digitoxin, Digoxin und Ouabain. Die Resorption von Digitoxin wurde dabei gehemmt, die von Digoxin und Ouabain

stimuliert. Natrium-Lauryl-Sulfat steigert beim perfundierten Dünndarm der Ratte die Resorption von Ouabain und Phenolsulphonphthalein (BRISEID et.al. 1973). Trijodthyronin in niedrigen Konzentrationen stimuliert die Digoxin-Aufnahme in die Ehrlich-Tumorzelle, in höheren Konzentrationen dagegen hemmt es sie (RUIZ-TORRES und HÜSTEN 1971).

Die oben von der Literatur zitierten Befunde über die Zellaufnahme der Herzglykoside, nämlich Abhängigkeit der Resorptionsrate von der verabreichten Dosis, die Abhängigkeit von Stoffwechselenergie und der intraluminären Na^+-Konzentration, die richtungsabhängige Penetration von der Mucosa nach der Serosaseite und umgekehrt, die Beeinflussung des aktiven Transports der organischen Substrate durch Hemmung der Membran-ATPase sprechen gegen die Annahme, daß die Resorption der Herzglykoside ausschließlich durch passive Diffusion erfolgt.

5. Wirkung von Pharmaka auf den intestinalen Stofftransport

AGAR und PARKER (1958) stellten bei einer Versuchsanordnung an lebenden Ratten fest, daß die Anwesenheit von Chlortetracyclin im Darmlumen die Resorption von L-Histidin auf 71 % vermindert. Dieser Effekt war durch eine Chlortetracyclinmenge, die bezogen auf Körpergewicht einer vergleichbaren Dosis bei Menschen entspricht, hervorgerufen worden. Diese Wirkung der Tetracycline wird auf die kompetitive Hemmung sowie Hemmung der oxydativen Phosphorylierung zurückgeführt (LOOMIS 1950; AGAR und PARKER 1958). LING und MORIN (1971) stellten eine hemmende Wirkung von Tetracyclin auf die Resorption von L-Alanin, L-Lysin und Cycloleucin in vitro fest. Tetracyclin (400 mg/KgKG) war zuvor den Versuchstieren (Ratte) i.p. verabreicht worden. HAHN et.al. (1971) beobachteten bei Menschen nach Gabe von Dimethylchlortetracyclin (600 mg/die über drei Tage p.o. verabreicht) Verände-

rungen an Mitochondrien des Dünndarmepithels. Auch bei Ratten zeigten die Mitochondrien nach Verabreichung anderer in der Therapie angeführter Tetracycline gleichartige Alterationen. Chloramphenicol hemmt die intestinale Resorption von Aminosäuren (GLASKO et.al. 1966; WEKSLER et.al. 1968). HINDMARSH et.al. (1967) fanden, daß Penicillin den Transport von L-Histidin und Glucose gering beschleunigt, jedoch nur beim Hamster, nicht bei der Ratte. Über hemmende Wirkung von Neomycin auf die intestinale Resorption liegen Befunde bei Menschen und Versuchstieren vor (JACOBSON et.al. 196o; DOBBINS et.al. 1968; RACE et.al. 197o). Die Ätiologie der Malabsorption bei Verabreichung von Neomycin ist noch nicht bekannt (ROBINSON 1972). Penicillamin hemmt den Vorgang der intestinalen Resorption von Aminosäuren (AKEDO et.al. 196o). Als Ursache der Malabsorption und Durchfälle bei Verabreichung von Colchicin wird die Mitosehemmung und Enzymsynthesestörung angesehen. Nach Gabe von Colchicin tritt nämlich eine Abflachung der Zotten, ödematöse Schwellung und zelluläre sowie vaskuläre Infiltration in der Lamina proprea auf. Nach Absetzen der Medikation verschwinden alle diese Veränderungen (RACE et.al. 197o). Niedrige Dosen von Colchicin, die die Mitoserate noch nicht beeinflussen, führen dennoch zur ausgeprägten Störung der intestinalen Enzymsynthese (HERBST et.al. 197o). RUBULIS et.al. (1971) stellten fest, daß unter Colchicin- und Neomycineinnahme (o,5 - 2,o g Neomycin/die) die Resorption von Kohlehydraten, Aminosäuren, Fett und Vitaminen gestört, die fäkale Gallen- und Sterinausscheidung erhöht und das Serumcholesterin erniedrigt wird. Von den Chemotherapeutika Isoniazid, Cykloserin, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Furmethanol, Hydralazin und MAO-Hemmern ist bekannt, daß sie wegen ihren chemischen Verwandtschaft (Carbanylreagentien) durch ihre Reaktion mit Pyridoxal die Resorption von Aminosäuren stören.

KLINGHART (1969) sucht die wesentliche Ursache von Polyneuropathien infolge Gabe der genannten Chemotherapeutika in der Störung des Vitamin B_6-Stoffwechsels. Bei der B_6-

Hypovitaminose durch Gabe des Antimetaboliten Desoxypyridoxin, wurde bei Ratten eine Verminderung der Resorption von Methionin aus dem Dünndarm beobachtet (JACOBS und HILLMANN 1958). Hemmer der Proteinsynthese wie Actinomycin, Puromycin und Cycloheximid vermögen bereits kurz nach Applikation (Stunden) sowohl die Resorption von Zucker und Aminosäuren zu hemmen, als auch die Aktivität digestiver Bürstensaumenzyme (Disaccharidasen, alkalische Phosphatase, Peptidhydrolase) hemmend zu beeinflussen (CASPARY 1975). Phloretin, das Aglykon von Phlorizin hemmt nicht kompetitiv (im Gegensatz zu Phlorizin) den aktiven Transport von Zucker und Aminosäuren im Kaninchen-Dünndarm in vitro (ALVARADO 1973). Ethacrinsäure hemmt die intestinale Resorption von Natrium, Glucose, Aminosäuren und Pyrimidinen (BINDER et.al. 1966; ROBINSON und FÖRSTER 1967). Phenolphthalein hemmt kompetetiv die Resorption von Zucker und Aminosäuren (ADAMIC und BIHLER 1967). CASPARY und CREUTZFELDT (1971) konnten einen hemmenden Effekt von Phenäthylbiguanid und Buthylbiguanid auf den aktiven Transport von L-Leucin, L-Methionin, L-Prolin, L-Lysin und Alpha-Aminoisobuttersäure in vitro feststellen. Sie schließen nicht aus, daß es auch in therapeutischen Dosierungen wegen selektiver Anreicherung der Biguanide in der Leber und im Gastrointestinaltrakt (BECKMANN 1967) zu einer Resorptionsstörung kommt. Prenylamin hemmt bis zu einer Konzentration von o,o5 mg/ml in vitro die Resorption von Zucker und Aminosäuren (CASPARY und CREUTZFELDT 1972). Die konjugierten Trihydroxy-Gallensäuren und Desoxycholate hemmten die Resorption von Zucker und Aminosäuren in vitro (CASPARY 1974). Untersuchungen über die Wirkung von Herzglykosiden auf die intestinale Resorption von aktiv zu transportierenden Substanzen sind sowohl in vitro als auch in vivo durchgeführt worden (s. oben). Alle Befunde weisen auf eine direkte Beeinflussung des aktiven Transports von diesen Substanzen hin. Sie hemmen die ATPase und die ATP-Utilisation, die ihrerseits eine Hemmung der Natriumpumpe hervorrufen. Antacida können die Resorption von Digitalisglykosiden verlangsamen; sie beeinträchtigen auch die Resorption von

Tetracyclinen (GUGLER 1975). Laktose und Digoxinverbindungen können die Resorption des oralen Diphenylhydantoins deutlich beeinflussen (WEISNER 1975).

III. METHODIK

1. Material

a) Tiermaterial

185 ca. 11o g schwere, männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden ohne Futter mit Wasser ad libitum 24 Stunden vor Versuchsbeginn in Stoffwechselkäfige gesetzt, deren Boden zur Vermeidung von Koprophagie mit weitmaschigem Maschendraht versehen war.

b) Substanzen

Als radioaktive Stoffe von NEN-chem. GmbH: L-Prolin [U]-^{14}C (spez. Aktivität 5o Ci/o,o23 mg; Reinheitsgrad 99 %); L-Methionin-[Methyl]-^{3}H (spez. Aktivität 11,5 Ci/mMol; Reinheitsgrad 98 %; L-Lysin [G] -^{3}H (spez. Aktivität 25o Ci/o,o17 mg; Reinheitsgrad 98 %); Digitoxin [G]-^{3}H (spez. Aktivität o,25 mCi/o,o76 mg; Reinheitsgrad 93 %); Digitoxin [G]-^{3}H (spez. Aktivität o,25 mCi/o,oo96 mg; Reinheitsgrad 95 %); Chloramphenicol-[Dichlorazetyl 1,2 -^{14} C,D (-)-Threoform] (spez. Aktivität 5o uCi/3,oo mg; Reinheitsgrad 99 %).

Die in Äthanol-Wasser (Aminosäuren), Äthanol-Benzol (Digitoxin) gelösten radioaktiven Substanzen wurden zuerst im Vakuum-Exsikator getrocknet und danach in aqua dest. (Aminosäuren) bzw. im wäßrigen Alkohol (Digitoxin), welcher außerdem kleine Mengen Propandiiol-1,2, $NaHPO_4$ und Citronensäure enthielt (Alkoholendkonzentration 2 %) gelöst. Chloramphenicol-^{14}C war in kristalliner Form vorhanden. Es wurde in aqua dest. gelöst. (Wasserlöslichkeit: 4 mg/ml). Außerdem wurden L-Prolin, L-Methionin, L-Lysin und Digitoxin als Reinsubstanz angewandt, die von der Firma MERCK bezogen wurden, sowie Chloramphenicol-Reinsubstanz, die freundlicherweise von der Fa. BOEHRINGER-MANNHEIM zur Verfügung gestellt wurde. Sie wurden als sog. Trägersubstanzen zur Herstellung der endgültigen spezi-

fischen Aktivität in die Perfusionslösung hinzugegeben.

L-3,5,3'-Trijodthyronin-Na-Salz reinst. Fa. SERVA Feinbiochemica Heidelberg. Als Betäubungsmittel wurde Evipan-Na-Lösung 1o % (BAYER LEVERKUSEN) benutzt.

c) Qualitativer Nachweis und Bestimmung des Reinheitsgrades der radioaktiven Stoffe

Der Reinheitsgrad der radioaktiven Stoffe wurde mittels Dünnschicht-Chromatographie ermittelt. Die Trennung erfolgte mit den Fließmitteln Methanol-Chloroform-17 %iges Ammoniak (2 : 2 : 1) bei den Aminosäuren, Cyclohexan-Aceton-Essigsäuren (49 : 49 : 2) beim Digitoxin, Methanol-Chloroform (9 : 1) beim Chloramphenicol. Peaks der radioaktiven Substanzen auf der Dünnschichtplatte wurden mit dem BERTHOLD-SCANNER aufgezeichnet. Die einzelnen Substanzen wurden mit folgenden Reagenzien nachgewiesen:

Ninhydrinreagens zum Nachweis von Aminosäuren (FAHMY et.al. 1961): Nach Sprühen der Dünnschichtplatte mit Ninhydrin (gebrauchsfertiges Sprühreagens erhältlich von Fa. MERCK) und Erhitzen auf 11o° entsteht ein rotvioletter Fleck.
Chloramin-Trichloressigsäure-Reagens zum Nachweis von Digitoxin (WALDI 1959): Es werden 1o ml der 3 %igen Chloramin-Lösung und 4o ml der Trichloressigsäure-Lösung (25 % in Äthanol) gemischt. Mit diesem Reagens wird die Dünnschichtplatte gesprüht und 7 Minuten lang auf 11o° erhitzt. Es entsteht ein deutlich erkennbarer grauer Fleck.
Ehrlich-Reduktions-Reagens zum Nachweis von Chloramphenicol (bei DAWSON et.al. 1968):
Sprühreagens a: 15 % SnCl + konz. HCl + H_2O (3:15:18o). Man läßt die Dünnschichtplatte trocknen, und dann sprüht man sie mit
Sprühreagens b: 1 g p-Demethylaminobenzaldehyd in C_2H_5OH + konz. HCl + n-BuOH (3o:3o:18o). Beim Vorhan-

densein von Chloramphenicol entsteht ein gelber Fleck.

2. Methodisches Vorgehen

Es wurden drei Methoden zur Bestimmung der intestinalen Resorption angewandt:

a) ein geschlossenes System,in vivo Methode, bei der die Prüfsubstanz in die Darmschlinge implantiert wird.
b) eine in vitro-Methode ("everted-sac"), die von WILSON und WISEMAN (1954) eingeführt worden ist.
c) eine in vivo Methode mit offenem System (Perfusion) nach Beschreibung von SCHANKER et.al. (1958) und Modifikation von RUIZ-TORRES und OHLMEIER (1971). Die geeigneteste und die aussagekräftigste von diesen drei Methoden wird dann für die Durchführung der Arbeit ausgewählt. Als Prüfsubstanz nahmen wir L-Prolin-^{14}C.

a) Implantation

Die Tiere betäubten wir mit o,12 ml 1o %iger Evipan-Na-Lösung pro 1oo g Kg. i.p. Nach Laparatomie wurden im Jejunum ab der Flexura duodenujejunalis beginnend zwei ca. 5,5 cm lange Darmschlingen (Jejunum I und Jejunum II) präpariert, die ca. 25 cm voneinander entfernt waren. Mit Hilfe einer Branüle, deren Einstichstelle außerhalb der Schlinge lag, wurde 1o µg L-Prolin in o,5 ml in die eine Schlinge zugeführt. In die andere Schlinge gaben wir o,5 ml physiologische Kochsalzlösung. Die Bauchdecken wurden wieder zugenäht und nach einer bestimmten Zeit (s. Tab. 1) erneut geöffnet. Wir präparierten die Darmschlingen heraus. Sie wurden geöffnet und anschließend samt ihrem Inhalt in jeweils 4 x 2o ml NaCl-Lösung gespült. Von den Spülflüssigkeiten (J_I und J_{II}) entnahmen wir je ein Aliquot und führten, nach Zusatz von 1o ml Szintillationsflüssigkeit (7,o g PPO + o,2 POPOP/ 1 Toluol + 2o % BBS_3), die Radioaktivitätsmessung im TRI-CARB-

Liquid-Scintillations-Counter (Fa. PACKARD) durch. Die Meßzeit richtete sich jeweils nach der Radioaktivität der Probe. Am Ende der Meßzeit wurde eine Standardlösung (interner Standard) hergestellt. Hiermit wurde zu jeder Meßprobe eine vorher bekannte Aktivität hinzugegeben und die Messung nochmals durchgeführt, um den Quench zu korrigieren und die Resorption berechnen zu können. Die Resorption ergibt sich aus der Differenz zwischen der verabreichten Dosis und der verbliebenen Menge im Darmlumen.

n	Zeit	Dosis	Resorption (µg)	
	min	µg	J_I	J_{II}
2	15	1o	8,38	
2	15	1o		6,91
2	3o	1o	9,57	
2	3o	1o		7,48
2	45	1o	9,36	
1	45	8o		8,27

Tab. 1: Ergebnisse der Resorption von L-Prolin nach der Implantationsmethode (J_I=proximale Jejunalschlinge: J_{II}=distale Jejunalschlinge)

Wie die Ergebnisse (Tab. 1) insbesondere von J_{II} zeigen, nimmt der Durchtritt von L-Prolin durch die Darmwand mit der Zeit zu. Die Resorption erfolgt im proximalen Teil (J_I) rascher als im distalen Teil (J_{II}).

In der Schlinge, die nur physiologische Kochsalzlösung enthielt, wurde o,o2 - o,o3 µg/ml Prolin nachgewiesen. Dies wird auf die Sekretion von Prolin im Darmlumen aus der Blutbahn zurückgeführt.

b) Inkubation

Nach Dekapitatierung und sofortiger Laparatomie entnahm man ab der Flexura duodenojejunalis beginnend ein ca. 25 cm langes Darmsegment, durchspülte es mit o,9 %iger

eiskalter physiologischer Kochsalzlösung und stülpte es mittels eines Glasstäbchens in der Weise um, daß die Mucosaseite nach außen und die Serosaseite nach innen lag. Nach Entfernung des Glasstäbchens wurden aus dem Darmsegment drei ca. 5 cm lange Säckchen zubereitet. Sie wurden dann mit o,5 ml Krebsringer-Bicarbonat Lösung (NaCl 128 mMol/l, KCL 5,1, $CaCl_2.2H_2O$ 1,2 KH_2PO_4 1,3, $MgSO_4.7H_2O$ o,7, $NaHCO_3$ 25,6 und Glucose 9,o) gefüllt. Die Säckchen wurden in 3o ml der obigen Pufferlösung, die eine bestimmte Menge radioaktives Prolin (Prolin-Konz.: 1o µg/ml) enthielt, unter Zufuhr eines Luftgemisches, bestehend aus 95 % O_2 und 5 % bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Die Inkubationszeiten sind aus der Tab. 2 und Abb. 1 zu entnehmen. Die Radioaktivitätsmessung erfolgte nach Entnahme eines Aliquots aus dem Außenmedium nach Zusatz von 1o ml Toluol-Szintillationslösung 2o % BBS_3 (s. Implantationsmethode).

Inkubationszeiten (Min)		0	1o	2o	3o	6o	12o
Prolin-Konzentration (µg/ml)	Mucosaseite	1o	9,38 ±o,23	9,o9 ±o,15	9,34 ±o,1o	9,74 ±o,o2	9,32 ±o,18
	Serosaseite	o	2,13 ±o,29	3,34 ±o,19	4,16 ±o,35	9,46 ±1,7o	8,82 ±3,45
n			3	3	3	2	3

Tab. 2: Transport von L-Prolin von der Mucosa- zu Serosaseite in vitro ("everted-sac"-Präparation). n = Zahl der Inkubation.

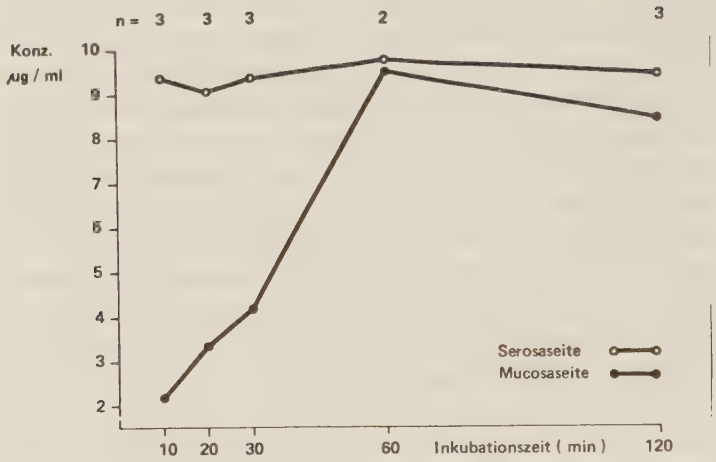

Abb. 1: Der Transport von L-Prolin von Mucosa (●——●)- zu Serosaseite (○——○) in vitro ("everted-sac"-Präparation) in Abhängigkeit von der Zeit.

Wie aus Abb. 1 zu entnehmen ist, kam es in Abhängigkeit von der Zeit zu einem Konzentrationsausgleich, der als Folge einer passiven Diffusion gedeutet werden könnte.

c) Perfusion

Die Tiere wurden mit Evipan-Na-Lösung 1o %ig (o,1o-o,11 ml/1oo gKG) i.p. betäubt und anschließend auf dem Präpariertisch in Rückenlage fixiert. Nach Laparatomie wurde eine kleine Inzision an gefäßarmer Stelle des unteren Drittels des Magens im Bereich der großen Kurvatur durchgeführt und ein Polyäthylenschlauch (1,5 x 2,1 mm) bis ca. 1 cm tief in das Duodenum vorgeschoben. Nach Ligatur des Schlauchendes an das Duodenum wurde die Unterbindung des Choledochus durchgeführt, wenn sein Abgang nicht durch die oben erwähnte Ligatur schon obliteriert worden war. Wir suchten dann die Stelle aus, die der in Frage kommenden Darmlänge entsprach, um dort mittels eines kleinen Schnittes ein zweites Polyäthylen-

schläuchlein einzuführen und zu befestigen. Nach Ligatur des zweiten Polyäthylenkatheters wurde es an eine senkrecht über der Ratte (ca. 1o cm hoch) befindliche 5 ml-Pipette angeschlossen, welche in dem genannten Volumen eine bestimmte Menge radioaktiven Stoffes enthielt. Erst nach Wachwerden des Tieres wurde 3o Minuten lang alle 6 Minuten 1 ml des betreffenden Mediums perfundiert. Die aus dem ausführenden Schlauch heraustretende Flüssigkeit wurde in einem hierfür bereitstehenden Kölbchen gesammelt. Am Ende der Perfusion spülten wir das Darmstück mit Luft mehrmals durch, um es von zurückgehaltenem Wasserrest freizubekommen. Anschließend ermittelten wir das erhaltene Volumen, entnahmen ein Aliquot und führten die Aktivitätsmessung im TRI-CARB-Scintillations-Counter (Fa. PACKARD) durch. Außerdem wurde die in der Darmwand vorhandene Menge von L-Prolin nachgewiesen. Hierfür löste man das Dünndarmstück in eine speziell hergestellte Zephirollösung (in Ionenaustauscher gegebene Benzalkoniumchlorid + 8o % Dioxan) auf, danach wurde ein Aliquot entnommen und nach Zusatz von 2 ml aqua dest. und 1o ml Dioxan-Szintillationslösung (4,o g PPO + o,1 g POPOP + 5o g Naphthalin/1 Dioxan) in TRI-CARB gemessen.

	n	DL	KG	Resorpt.	In der Darmwand verbl. Prolin
		cm	g	%Dosis	%Dosis/cm/Kg
Spülung nur mit Luft	5	23,7o ± 5,oo	89,5o ±12,oo	36,32 ±11,48	8,o6 ±o,77
Spülung mit Luft und Wasser	5	26,3o ±2,oo	1o4,oo ±16,oo	26,3o ±5,o3	5,o5 ±2,42

Tab. 3: Die Resorption von L-Prolin (Dosis: 1oo µg/5 ml aqua dest.) zu der Perfusionsmethode. DL = Darmlänge; KG = Körpergewicht.

Die Tabelle stellt die Ergebnisse einer Versuchsreihe mit L-Prolin-^{14}C dar. Daraus ist zu entnehmen, daß ca. 8 % der perfundierten Prolinmenge in der Darmwand verbleiben, wenn am Ende der Perfusionszeit nur Luft durchgeschickt wird. Aus diesem Grund wurde bei der nächsten Versuchsreihe (untere Spalte der Tab. 3) am Ende der Perfusionszeit zuerst mit Luft, dann mit 1o ml Leitungswasser und anschließend wieder mit Luft durchgespült. Die Spülflüssigkeit wurde auf Radioaktivität untersucht, damit senkten wir den an der Darmwand verbliebenen Prolinanteil auf ca. 5 % herab.

3. Auswahl der Methode

Die unterschiedliche Resorptionsquote von Aminosäuren in verschiedenen Darmabschnitten stellt die Implantationsmethode für unsere Untersuchungen in Frage. Außerdem ist die Resorptionsfläche bei dieser Methode klein. Die Tiere müssen während des Versuchsvorgangs in Narkose bleiben, was nicht dem psychiologischen Zustand entspricht. Der Vorteil dieser Methode ist, daß durch Präparation von zwei Schlingen an einem Versuchstier die biologische Schwankung der Resorption vermieden wird.

Bei der Inkubationsmethode kam es in Abhängigkeit von der Zeit zu einem Konzentrationsausgleich (s. Abb. 1). Dies kann als Folge einer passiven Diffusion gedeutet werden. Eine mögliche Zerstörung der Darmwand während der Inkubation wurde dagegen durch Negativität der Biuret-Reaktion nicht bestätigt. Offenbar ist die Durchlässigkeit des Gewebes bei dieser Methode sehr groß. Inulin (MG:5ooo) wird z.B. in vivo kaum resorbiert, im Gegensatz zu der "everted-sac"-Präparation (s. SCHANKER 1971).

Die Perfusionsmethode hat als Vorteile: Die Durchblutungsverhältnisse und Peristaltik sind besser als bei der Implantationsmethode (zur Bedeutung der Durchblutung für die intestinale Resorption s. WINNE 1966; 1968; 1971 a,b). Die Resorption wird in Beziehung gesetzt zu

einer bestimmten Darmlänge, damit sind die Ergebnisse aussagekräftiger. Sie wird in vivo durchgeführt und die Tiere bleiben während des Versuches wach. Diese von SCHANKER eingeführte Methode kann man mit entsprechenden Modifikationen auch auf andere Teile des Magen-Darm-Traktes übertragen (SCHANKER 1959; 1962).

Zusammenfassend kann man sagen, daß von den drei untersuchten Resorptionsmethoden nur zwei, und zwar die in vivo Methoden sich als brauchbar herausgestellt haben. Von den letzteren scheint die Perfusionsmethode das Mittel der Wahl, so daß sie für die Durchführung unserer Untersuchungen angewandt wird.

4. Weitere Versuchsanordnungen

a) Nachweis der sättigungsabhängigen Resorption als Kriterium des aktiven Transports von L-Methionin, L-Prolin und L-Lysin mittels der Perfusionsmethode

Die in der Literatur angegebenen Untersuchungen über die Resorption von Aminosäuren sind meist in vitro durchgeführt worden. Außerdem ist es noch nicht ganz geklärt, ob die Aminosäuren L-Lysin und L-Methionin überhaupt aktiv transportiert werden (s. Ort und Mechanismus der Aminosäurenresorption). Unsere Versuche mit der Perfusion von L-Methionin, L-Prolin und L-Lysin in verschiedenen Konzentrationen in vivo sind darauf angelegt, eine Sättigung des Aminosäuren-Transports nachzuweisen, sowie diejenige Aminosäure mit dem diesbezüglich besten Resorptionsverhalten und der besten Resorptionsquote festzustellen. Die Aminosäure ist in aqua dest. gelöst. Es wird mit 5 ml Lösung innerhalb von 3o min. am oberen Dünndarmanteil perfundiert. Auch bei den nachfolgenden Untersuchungen wird der Dünndarm unter den gleichen Bedingungen perfundiert.

Aminosäuren-Konz. µg/5 ml aqua dest.		10^0	10^1	10^2	10^3	10^4	10^5	10^6
	n	3	3	3*	3	3	3	3
L-Methionin	Körpergewicht (g)	114,33 ± 9,71	110,66 ± 4,50	100,00 ±14,14	119,73 ±12,53	116,20 ± 1,47	111,53 ± 5,34	**
	Darmlänge (cm)	24,00 ± 1,00	24,50 ± 3,04	23,50 ± 0,70	28,50 ± 0,86	30,33 ± 2,75	26,50 ± 1,32	
	Resorption % Dosis	66,65 ±19,38	70,93 ± 5,80	63,86 ± 1,17	80,19 ± 5,95	59,34 ±15,26	32,83 ±10,05	
	Resorption %D/cmDL/KgKG	24,28 ± 6,82	26,33 ± 2,45	27,56 ± 5,21	23,60 ± 1,96	16,66 ± 2,59	11,15 ± 3,26	
	Resorption µg/cmDL/KgKG	0,24 ± 0,07	2,63 ± 0,25	27,56 ± 5,21	236,00 ±19,60	1666,00 ±259,00	11150,00 ±3260,00	
L-Prolin	Körpergewicht (g)	124,83 ±11,38	111,96 ± 9,40	116,83 ± 1,53	118,40 ± 7,77	123,00 ± 2,60	104,40 ± 5,24	121,50 ± 4,65
	Darmlänge (cm)	25,00 ± 1,00	22,66 ± 1,52	22,33 ± 1,15	25,83 ± 0,57	23,67 ± 0,57	21,33 ± 0,28	21,66 ± 2,30
	Resorption % Dosis	81,48 ± 2,89	74,96 ± 3,84	69,33 ± 4,34	76,18 ± 2,56	61,72 ±16,88	26,29 ± 8,12	18,80 ± 3,52
	Resorption %D/cmDL/KgKG	26,10 ± 3,75	30,70 ± 5,27	26,63 ± 2,37	25,47 ± 2,69	21,12 ± 5,31	11,79 ± 3,61	7,19 ± 1,16
	Resorption µg/cmDL/KgKG	0,26 ± 0,04	3,07 ± 0,53	26,63 ± 2,37	254,79 ±26,90	2112,00 ±531,90	11790,00 ±3610,00	71400,00 ±1160,00
L-Lysin	Körpergewicht (g)	104,20 ±16,23	109,16 ± 9,38	109,80 ± 3,48	109,70 ± 6,84	103,50 ±12,43	104,60 ± 4,43	105,06 ± 3,95
	Darmlänge (cm)	27,33 ± 1,15	27,16 ± 3,75	30,50 ± 4,43	27,66 ± 3,21	27,66 ± 3,96	27,00 ± 0,50	29,00 ± 0,00
	Resorption % Dosis	65,67 ± 6,91	57,45 ± 8,45	57,49 ±12,05	47,94 ± 8,02	32,98 ± 4,97	29,20 ±15,32	26,93 ± 2,11
	Resorption %D/cmDL/KgKG	23,70 ± 6,19	19,58 ± 3,47	18,91 ± 3,94	16,94 ± 3,50	11,80 ± 2,46	10,15 ± 5,09	8,83 ± 0,50
	Resorption µg/cmDL/KgKG	0,24 ± 0,06	1,96 ± 0,35	18,91 ± 3,94	169,40 ±35,00	1180,00 ±246,00	10150,00 ±5090,00	88300,00 ± 500,00

Tab. 4: Resorption von L-Methionin, L-Prolin und L-Lysin in steigender Dosis an der perfundierten Dünndarmschlinge der Ratte in situ (* ausgenommen Methionin 10^2 µg nur 2 Ratten. ** wurde darauf verzichtet, da 1 g Methionin in 5 ml aqua dest. nicht löslich war.)
D = Dosis; DL = Darmlänge; KG = Körpergewicht.

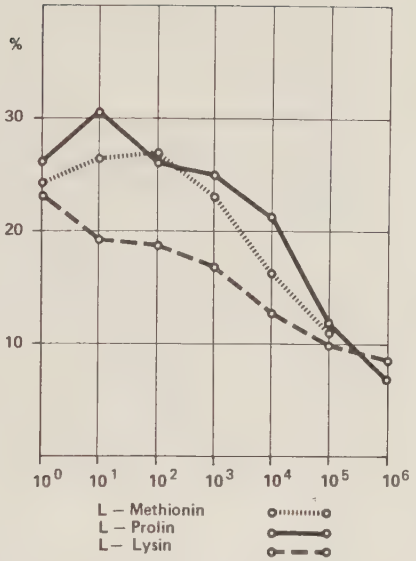

Abb. 2: Beziehung zwischen der Resorption (in % Dosis pro 1 cm DL/KgKG) und Konzentration (µg/5 ml) der Aminosäuren (o.....o L-Methionin, o——o L-Prolin, o- - -o L-Lysin) in der Perfusionslösung.

Wie aus der Abb. 2 ersichtlich, nimmt die prozentuale Resorption mit steigender Konzentration in der Perfusionslösung ab. Allerdings steigt - wie die Tab. 4 zeigt - die absolut resorbierte Menge in Abhängigkeit von der Dosis an; die Steigung dieser Kurve nimmt aber ab einer bestimmten Konzentration kontinuierlich ab. Am deutlichsten ist es am Beispiel des Prolins zu erkennen; bis zu etwa 1 µg Konzentration nimmt die Resorption stark mit leicht exponentiellem Kurvenverlauf zu. Die Korrelationsrechnung ergibt als Funktion Y = 3,1 + o,25 X (r=o,99). Dagegen ist die darauffolgende Komponente der Kurve (ab 1o µg Prolin) flacher; die Korrelation ist Y = 3,1 + o,o6 X (r=o,99). Die Sättigungsisotherme ist aber erst bei höheren Konzentrationen zu erhalten.

b) Nachweis der Diffusion als Resorptionsverhalten von Chloramphenicol

Um die bereits bekannte Diffusion bei der Resorption von Chloramphenicol mit der Perfusionsmethode reproduzieren

zu können, wird die Resorption von Chloramphenicol in steigender Dosis geprüft.

n	Dosis (µg/5ml)	DL cm	KG g	Resorption % Dosis	Resorption µg/cm/Kg	Resorption %Dosis/cm/Kg
3	7,5	29,16 ±3,76	113,oo ±4,96	47,84 ±6,85	1,23 ±o,1o	16,38 ±1,o8
3	75	26,16 ±2,56	1o8,56 ±5,27	51,97 ±8,29	12,9o ±o,96	17,22 ±1,o8
3	17o	24,33 ±1,o4	1o8,33 ±4,24	5o,16 ±5,o7	132,38 ±1,69	16,79 ±o,72

Tab. 5: Resorption von Chloramphenicol in steigender Dosis an der perfundierten Dünndarmschlinge der Ratte. DL = Darmlänge; KG = Körpergewicht.

Wie die Tab. 5 zeigt, steigt die Resorption von Chloramphenicol, angegeben in µg/cmDD/KgKG linear zu der Dosis an. Errechnet man die Resorption in % Dosis/cmDL/KgKG, so bleibt die Resorptionsrate bei steigender Dosis nahezu konstant. Die graphische Auftragung der prozentualen Resorption ergibt - wie die Abb. 3 darstellt - zur Abzisse eine horizontale Kurve. Hiermit sind die Charakteristika der passiven Diffusion ersichtlich.

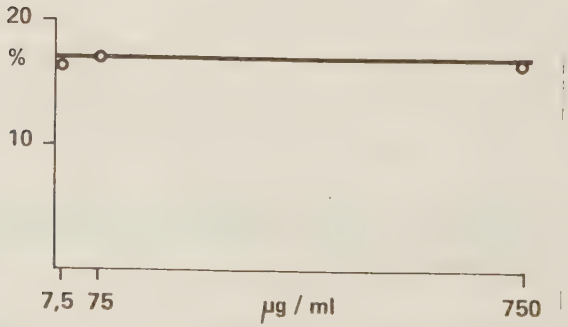

Abb. 3: Resorption von Chloramphenicol in % Dosis/cmDL/KgKG, aufgetragen gegen das Angebot in µg/5 ml aqua dest.

IV. ERGEBNISSE

1. Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von L-Prolin

Wie aus der Tab. 6 und Abb. 4 zu entnehmen, beeinflußt die Trijodthyronin-Konzentration von 10^{-3} µg/ml kaum die Resorption von L-Prolin. Steigert man die Konzentration von Trijodthyronin auf 10^{-2} µg/ml, so kommt es zu einer Hemmung. Eine stark signifikante Hemmung ($P < 0{,}001$) wird bei einer Trijodthyronin-Konzentration von 1 µg/ml erzielt. Bei weiterer Steigerung der Trijodthyronin-Konzentration nimmt der hemmende Effekt des Schilddrüsenhormons wieder ab.

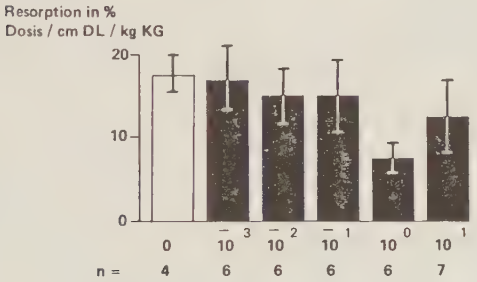

Abb. 4: Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von L-Prolin (Abzisse: Trijodthyronin in µg/ml).

n	Trijodthyronin µg/ml	DL cm	KG g	Resorption in %Dosis	Resorption in µg/Kg/cm	Resorption in %Dosis/Kg/cm	t-Test
4	o	19,38 ±1,6o	1o1,4o ±12,6o	34,44 ±6,49	1,76 ±o,26	17,61 ±2,6o	
6	10^{-3}	21,58 ±2,7o	111,68 ±7,oo	42,21 ±14,73	1,71 ±o,4o	17,1o ±4,oo	
6	10^{-2}	21,92 ±2,36	1o5,6o ±11,oo	36,1o ±11,83	1,53 ±o,33	15,27 ±3,3o	$P < o,25$
6	10^{-1}	21,67 ±1,7o	11o,75 ±1o,3o	36,86 ±5,72	1,52 ±o,45	15,2o ±4,5o	
6	1	21,92 ±2,33	114,45 ±15,44	19,33 ±7,73	o,74 ±o,19	7,4o ±1,89	$P < o,oo1$
7	1o	21,79 ±3,8o	1o8,94 ±14,oo	29,84 ±9,1o	1,28 ±o,43	12,75 ±4,3o	$P < o,o5$

Tab. 6: Der Einfluß von Trijodthyronin auf die Resorption von L-Prolin an der perfundierten Dünndarmschlinge der Ratte in situ (Prolin-Dosis: 1o µg pro 5 ml Perfusionslösung).

2. Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von Chloramphenicol

Die Resorption von Chloramphenicol bleibt bei allen der geprüften Trijodthyronin-Konzentrationen unbeeinflußt. Trotz hoher Trijodthyronin-Konzentrationen in der Perfusionslösung ergibt die Chloramphenicolresorption die gleichen Mengen wie bei den Kontrollen. Wie die Tab. 7 darstellt, sind die gemessenen Resorptionsquoten bemerkenswert konstant.

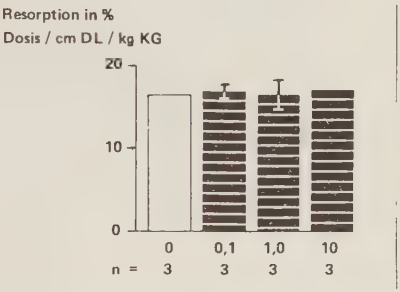

Abb. 5: Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von Chloramphenicol (Abzisse: Trijodthyronin in µg/ml).

n	Trijodthyronin (µg/ml)	DL cm	KG g	Resorpt. %Dosis	Resorp. ug/cm/Kg	Resorpt. %Dosis/cm/Kg
3	o	25,oo ±2,17	115,26 ±3,o9	48,13 ±3,85	1,25	16,71 ±o,24
3	o,1	26,16 ±2,46	118,63 ±6,73	54,75 ±4,53	1,33	17,12 ±1,22
3	1,o	23,83 ±2,o2	1o8,63 ±1,68	43,42 ±5,53	1,26	16,78 ±1,86
2	1o	25,75 +o,35	117,56 +o,92	51,67 +o,14	1,28	17,11 +o,oo

Tab. 7: Der Einfluß von Trijodthyronin auf die Resorption von Chloramphenicol an der perfundierten Dünndarmschlinge der Ratte in situ (Chloramphenicol-Dosis: 7,5 µg pro 5 ml Perfusionslösung).

3. Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von Digitoxin

Unter dem Einfluß von Trijodthyronin zeigt die Resorption von Digitoxin gegenüber den Kontrollen ein bemerkenswertes Verhalten (s. Tab. 8). Zunächst nimmt die Resorption von Digitoxin bei einer Trijodthyronin-Konzentration von 1 bzw. 2 µg/ml zu. Steigert man die Trijodthyronin-Konzentration auf 5 µg/ml, so führt dies zu einer signifikanten Hemmung der Digitoxinresorption ($P < 0{,}005$). Bei weiterer Steigerung der Trijodthyronin-Konzentration ist dagegen keine signifikante Wirkung festzustellen. Die Resorption steigt nämlich wieder an; die dann gemessene Digitoxinaufnahme ist etwas höher als bei den Kontrollen. Bei Verwendung von größeren Digitoxin-Mengen ist der stimulierende Effekt von 1 µg Trijodthyronin/ml auf die Resorption dieses Herzglykosides zwar angedeutet, aber nicht signifikant festzustellen.

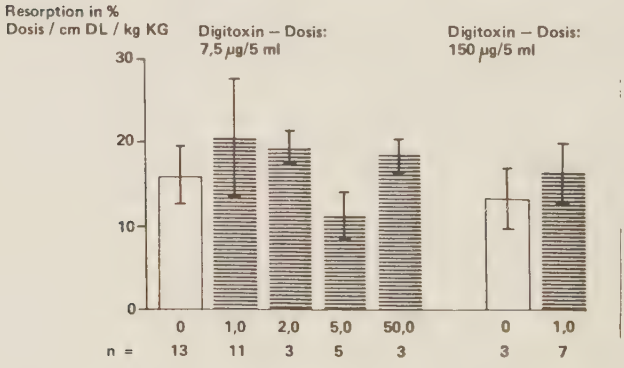

Abb. 6: Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von Digitoxin (Abzisse: Trijodthyronin in µg/ml).

n	Trijodthyronin µg/ml	Digitoxin-Konz. (µg/ml)	DL cm	KG g	Resorption in %Dosis	µg/Kg/cm	%Dosis/Kg/cm	t-Test
13	o	1,5	25,19 ±3,33	117,79 ±12,58	46,13 ±6,23	1,2o ±o,25	15,94 ±3,47	
11	1,o	1,5	24,77 ±3,68	1o8,79 ± 8,43	53,o4 ±13,o8	1,54 ±o,5o	2o,5o ±7,1o	P <o,o5
3	2,o	1,5	24,66 ±3,o5	119,96 ± 3,26	56,8o ±2,97	1,46 ±o,18	19,41 ±1,86	P <o,1o
5	5,o	1,5	28,2o ±2,56	128,74 ± 9,12	4o,51 ±5,93	o,84 ±o,19	11,39 ±2,79	P <o,oo5
3	5o,o	1,5	25,83 ±3,68	129,86 ± 3,49	59,1o ±5,89	1,39 ±o,16	18,56 ±2,1o	
3	o	3o	23,oo ±1,8o	11o,1o ± 3,89	33,72 ±6,38	2o,o1 ±5,54	13,34 ±3,7o	
7	1,o	3o	23,79 ±1,o4	111,65 ± 4,42	43,33 ±8,78	24,53 ±5,3o	16,35 ±3,53	P <o,1o

Tab. 8: Der Einfluß von Trijodthyronin auf die Resorption von Digitoxin an der perfundierten Dünndarmschlinge der Ratte in situ (Digitoxin-Dosis: 7,5 bzw. 15o µg pro 5 ml Perfusionslösung).

V. DISKUSSION

1. Zur Resorption von L-Methionin, L-Prolin und L-Lysin

Mit der Implantationsmethode konnte gezeigt werden, daß die Resorptionsquote des L-Prolins je nach Lokalisation verschieden ist. Nach MATTHEWS (1969) werden die Aminosäuren überall im Dünndarm resorbiert. Die Lokalisation der Resorption im oberen Dünndarm begründet er damit, daß die dort angelangten Aminosäuren rasch resorbiert werden, bevor sie den unteren Dünndarmanteil erreichen. Unsere Ergebnisse bestätigen die Befunde von BARKER und GEORGE (1971), die einen Resorptionsunterschied längs des Darmes für Aminosäuren festgestellt haben. Unterschiede in der Transportaktivität in verschiedenen Darmabschnitten für Aminosäuren oder Glucose (BARKER et.al. 1961) sind wahrscheinlich auf die Oberfläche oder auf die metabolische Aktivität im oberen Dünndarmbereich zurückzuführen.

Von den drei durchgeführten Methoden (Implantation, Inkubation und Perfusion) hat sich die Perfusionsmethode als die geeigneteste herausgestellt. Alle weiteren Untersuchungen wurden mit dieser Methode durchgeführt.

Bei der Resorption von L-Methionin, L-Prolin und L-Lysin an der perfundierten Dünndarmschlinge der Ratte in vivo konnte gezeigt werden, daß die Resorption mit steigender Dosis sättigungsfähig ist. Diese Ergebnisse sprechen für den aktiven Transport der untersuchten Aminosäuren bei ihrer Resorption. Auf diesbezügliche Ergebnisse einer Reihe von Autoren ist bereits hingewiesen worden. Darüber hinaus konnte mit unserer Methode gezeigt werden, daß die neutralen Aminosäuren L-Prolin und L-Methionin schneller resorbiert werden als die basische Aminosäure L-Lysin. Dieses Ergebnis bestätigt die in vitro Befunde von HAGIHIRA et.al. (1961) sowie MUNCK und SCHULZ (1969), die den basischen Aminosäuren eine geringe Resorptions-

geschwindigkeit zusprechen. Von den neutralen Aminosäuren wird L-Prolin am besten resorbiert.

2. Zur Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von L-Prolin

Schilddrüsenhormonkonzentrationen zwischen o,oo 1 und o,1 µg/ml riefen keine signifikante Wirkung auf die Prolinresorption hervor. NECHELES(1962) konnte bei einer Schilddrüsenhormonkonzentration von o,o6 bis o,6 µg/ml eine Beschleunigung des aktiven Transports von Histidin in die Zelle beobachten, allerdings unter anderen Versuchsbedingungen (in vitro, Kaninchen, Knochenmark). Dagegen führte die Trijodthyronin-Konzentration 1 µg/ml zu einer signifikanten Hemmung der Prolinresorption ($P < 0{,}001$). MAHMOOD et.al.(197o) haben nach Vorbehandlung der Ratten mit Thyroxin (o,5 mg/Kg/die, 6 Tage lang) eine Hemmung der Methioninresorption in vitro ("everted-sac"-Präparation) festgestellt.

Die Hemmung des Prolin-Transports unter Gabe von Trijodthyronin ist offenbar mit dem Effekt der Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung verbunden. Diese Wirkung (MARTIUS 1954) ähnelt der des 2,4-Dinitrophenol (DNP). In enger Beziehung steht der Einfluß von Schilddrüsenhormon auf die in Mitochondrien enthaltene ATPase (HILLMANN 1961). Bei der Hemmung der Membran-ATPase wird die Synthese energiereicher Phosphatverbindungen gehemmt. Ebenso übt das Schilddrüsenhormon auf den aktiven Transport anderer Stoffe eine hemmende Wirkung aus. Z.B. auf Phosphat, Calcium oder Zucker (PFLEGER et.al. 1958; FRIEDLAND et.al. 1965; BANERJEE und VARMA 1966). Das L-Prolin wird aktiv transportiert. Deshalb braucht es zu seinem Transport energiereiches Phosphat.

Entgegen den Erwartungen nahm die Resorptionsquote von L-Prolin bei einer Trijodthyronin-Konzentration von 1o µg/ml wieder zu, so daß die sog. Dosiswirkungskurve

nicht erzielt wurde. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, daß hohe Dosen von Trijodthyronin die Dünndarmschleimhaut schädigen, wodurch die Permeation von L-Prolin durch passive Diffusion erreicht wird.

3. Zur Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von Chloramphenicol

Mit dem Ziel, die Wirkung von Schilddrüsenhormon auf den Resorptionsvorgang, der nicht von oxydativer Energie abhängig ist, zu untersuchen, prüften wir den Effekt von Trijodthyronin auf die Resorption eines Stoffes, der einerseits die Bedingung der passiven Diffusion erfüllt, andererseits eine gute Resorptionsquote aufweist.

Convallatoxin, das eine hemmende Wirkung auf den aktiven Transport von Zucker, Aminosäuren und Uracil hat, konnte z.B. die Resorption von Harnstoff nicht beeinflussen (LAUTERBACH 1965 b; 1967 c). Harnstoff ist aber hierfür keine gute Prüfsubstanz (CSAKY 1963 b; LAUTERBACH 1967 c). Chloramphenicol ist ein Pharmakon, das vollständig aus dem Darm resorbiert wird und zeigt eindeutig die Charakteristika der passiven Diffusion (s. Tab. 5). Die sie bewegende Kraft ist allein das Konzentrationsgefälle auf beiden Seiten der Membran (z.B. REMMER 197o; 1973). Am Beispiel des Chloramphenicols konnte erwartungsgemäß gezeigt werden, daß Trijodthyronin den Resorptionsvorgang durch Diffusion nicht beeinflußt.

4. Zur Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von Digitoxin

FRYE und BRAUNWALD (1961) stellten u.a. fest, daß für die Digitalisierung der Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion höhere Dosen nötig seien als bei Euthyreotikern. Zu dieser Feststellung kamen auch MORROW et.al. (1963). Der Mechanismus der Wirkung von Schilddrüsenhormon auf die von Digitalis blieb aber unbekannt. Die Annahme, daß

der Wirkungsverlust von Herzglykosiden bei Hyperthyreose auf ihrer verkürzten Halbwertzeit beruht, war auf entsprechende Untersuchungen von DOHERTY und PERKINS (1966) zurückzuführen. Darüber hinaus stellte SCHNEIDER (1975) fest, daß der Digoxin-Serumspiegel bei hyperthyreoten Patienten in der Regel niedriger als bei euthyreoten Patienten ist.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß Trijodthyronin zunächst die Resorption von Digitoxin gegenüber der der Kontrolle signifikant erhöht. Ein unspezifischer Prozess wie z.B. vermehrte Dünndarmdurchblutung durch das Schilddrüsenhormon (HALLIDAY et.al. 1962; MANDELSTAM 1964) wird hier aus zwei Gründen nicht angenommen:

1. Ein gleicher Effekt von Trijodthyronin auf Chloramphenicol war nicht festzustellen.
2. Die weitere Erhöhung der Trijodthyronin-Konzentration auf 5 µg/ml führte zu einer signifikanten Hemmung der Digitoxinresorption.

Diese Wirkung, nämlich zunächst im Sinne einer Stimulierung der Resorption und bei höherer Schilddrüsenhormon-Konzentration im Sinne einer Hemmung derselben, ist beim Histidin von NECHELES(s. oben) beobachtet worden. Auch RUIZ-TORRES und HÜSTEN (197o) haben ähnliche Resultate mit Digoxin bei Ascitestumorzellen (Ehrlich) erhalten, so daß sie annahmen, daß Digoxin aktiv von diesen Zellen aufgenommen wird.

In ähnlicher Form wie bei unseren Untersuchungen mit Prolin-^{14}C stellten wir mit Digitoxin fest, daß hohe Trijodthyronin-Konzentrationen in der Perfusionslösung keine weitere Steigerung der Resorptionshemmung bedingen, sondern umgekehrt. Möglicherweise verursachen diese Schilddrüsenhormon-Dosen lokale Schäden, die - wie bereits erwähnt - zur Änderung der Permeationsbedingungen führen.

Die Feststellung, daß das Verhalten der Digitoxinresorption unter der Wirkung von Schilddrüsenhormon ähnlich wie beim Prolin ist, und es sich dagegen deutlich von der durch Diffusion verlaufenden Chloramphenicol-Aufnahme unterscheidet, spricht für die Annahme, daß ebenso wie bei den Aminosäuren bei der Resorption von Digitoxin aktive Mechanismen eine Rolle spielen. Unter der Voraussetzung, daß unsere Ergebnisse auf den Menschen zu übertragen sind, wäre dann anzunehmen, daß unter einer Substition mit Schilddrüsenhormon die Resorption von Digitoxin gestört ist.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Mit dem Ziel, die Wirkung von Trijodthyronin auf die Resorption von Aminosäuren, Chloramphenicol und Digitoxin zu untersuchen, wurden drei Resorptionsmethoden (Implantation, Inkubation und Perfusion) auf ihre Aussagekraft hin geprüft. Hierfür wurde die Resorption von L-Prolin als Vergleich genommen. Mit der Implantationsmethode konnte gezeigt werden, daß die Resorptionsquote der Aminosäuren je nach Lokalisation verschieden ist. Am unzuverlässigsten erwies sich die Inkubationsmethode, da lediglich Diffusionsmechanismen deutlich ersichtlich wurden (Konzentrationsausgleich). Die Methode der Perfusion des Darmes in situ ist dagegen als die geeignetste für die Untersuchung der Fragestellung anzusehen.

Bei der zuletzt erwähnten Methode konnte erwartungsgemäß festgestellt werden, daß der Resorptionsvorgang von L-Methionin, L-Prolin und L-Lysin sättigungsabhängig ist. Am deutlichsten waren die Ergebnisse mit L-Prolin. Demgegenüber zeigte das Chloramphenicol die Charakteristika der passiven Diffusion.

Trijodthyronin hat keinen Effekt auf die Resorption von Chloramphenicol. Dagegen wurde die Resorption von L-Prolin und Digitoxin durch Trijodthyronin signifikant beeinflußt. Diese Schilddrüsenhormonwirkung erwies sich außerdem als dosisabhängig.

Die Wirkung von Schilddrüsenhormon auf die Resorption dieser beiden Stoffe wird im Zusammenhang mit dem Mechanismus ihrer Zellaufnahme gesehen. Hierbei wird auf den Effekt von Schilddrüsenhormon auf die oxydative Phosphorylierung Bezug genommen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

ADAMIC, S.
BIHLER, I.
Inhibition of intestinal sugar-transport by phenolphthalein. Mol. Pharmacol. 3, 188-194 (1967).

ADIBI, S.A.
GRAY, S.J.
Intestinal absorption of essential amino acids in man. Gastroenterology 52, 837-845 (1967).

AGAR, W.T.
HIRD, F.J.R.
SIDHU, G.S.
The active absorption of amino acids by the intestina. J. Physiol. (Lond.) 121, 255-263 (1953).

AGAR, W.T.
HIRD, F.J.R.
SIDHU, G.S.
The uptake of amino acids by the intestine. Biochem. Biophys. Acta (Amst.) 14, 8o-84 (1954).

AGAR, W.T.
HIRD, F.J.R.
SIDHU, G.S.
The absorption, transfer and uptake of amino acids by intestinal tissue. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 22, 21-3o (1956).

AGAR, W.T.
PARKER, M.A.
The inhibition of the intestinal absorption of an amino acid by chlortetracycline. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 3o, 243-246 (1958).

AKEDO, H.
SUGAWA, T.
YOSHIKAWA, S.
SUDA, M.
Intestinal absorption of amino acids. I. The effect of vitamin B6 on the absorption of L-amino acids through the intestine. J. Biochem. 47, 124-13o (196o).

ALVARADO, F.
Effekt of phloretin on intestinal sugar and amino acid transport (Abstr.). Fed. Proc. 32, 423 (1973)

BANERJEE, S.
VARMA, S.D.
Effect of diabetogenie hormones on transport of glucose in small intestine in vitro. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 123, 212-213 (1966).

BARKER, R.D.
SEARIE, G.W.
NUNN, A.S.
Glucose and sorbose absorption at various levels of rat small intestine. Amer. J. Physiol. 2oo, 3o1-3o4 (1961).

BARKER, R.D.
GEORGE, M.J.
Patterns of neutral amino acid uptake alongrat small intestine. Biochim. Biophys. Acta (Amst.)225, 315-325 (1971).

BECKMANN, R.
Über die Resorption und den biologischen Abbau von 1- (Beta-Phenäthyl) biguanid. Diabetologia 3, 368-376 (1967).

BENTHE, A.F.
CHENPANICH, K.
Vergleich der enteralen Wirksamkeit von Digoxin, Acetyldigoxin und Digitoxin. Arzneim.-Forsch. (Drug. Res.) 15, 486-489 (1965).

BINDER, H.J.
KATZ, L.A.
SPENCER, R.P.
SPIRO, H.M.
The effect of inhibitors of renal transport on the small intestine. J. Clin.Invest. 45, 1854-1858 (1966).

BOOTH, C.C.
Effect of location along the small intestine on absorption of nutrients, in: Handb. Physiol., sect. 6, vol. III. Hrsg. C.F. CODE, S. 1513-1527. American physiological society, Washington, D.C. 1968.

BORGSTRÖM, B.
DALQWIST, A.
LAUDH, G.
SJÖVALL, J.
Studies of intestinal digestion and absorption in the human. J. Clin. Invest. 36, 1521-1523 (1957)

BOSACKOVA, J.
CRANE, R.K.
Studies on the mechanism of intestinal absorption of sugers. 8. Cation inhibition of active sugar transport and ^{22}Na-influx into hamster small intestine. Biochim.Biophys.Acta (Amst.) 102, 423-425 (1965).

BRADGEN, J.H.
On the composition of chyle chylomicrons. J. Lab. Clin. Med. 52, 564-570 (1958).

BRISEID, G.
BRISEID, K.
BERGERSEN, B.
Studies on the increased absorption of ouabain, phenolsulphonphtalein and pralidoxime caused by sodium lauryl sulphate from single loop preparations in the rat. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 282, 45-57 (1973).

BUCCINO, R.A.
SPANN, J.F.
POOL, P.E.
SONNENBLICK, E.H.
BRAUNWALD, E.
Influence of the thyroid state on the intrinsic contractile properties and energy stores of the myocardium. J. Clin. Ivest. 46, 1669-1682 (1967).

BUSCH, H.
DAVIS, J.R.
HONIG, G.R.
ANDERSON, D.C.
NAIR, P.V.
NYHAN, W.L.
The uptake of avaiety of amino acids into nuclear proteins of tumors and other tissues. Cancer Res. 19, 1030-1039 (1959).

CALDWELL, J.H.
MARTIN, J.F.
DUTHA, S.
GREENBERGER, N.J.

Intestinal absorption of digoxin ^{3}H in the rat. Amer. J. Physiol. 217, 1747-1751 (1969).

CASPARY, W.F.
CREUTZFELDT, W.

Hemmung des intestinalen Transportes von Aminosäuren und Calcium durch blutzuckersenkende Biguanide. Verh.Dtsch.Ges.Inn. Med. 77, 194-197 (1971).

CASPARY, W.F.
CREUTZFELDT, W.

Hemmung der intestinalen Resorption von Zuckern und Aminosäuren durch Prenylamin (Segontin). Dtsch.Med.Wschr. 97, 394-396 (1972).

CASPARY, W.F.

Evidence for a carrier-mediated, Nä-independent uptake mechanism for calcium in rat duodenum. Proc. Soc.Biol.Chem. 353, 5-6 (1972).

CASPARY, W.F.

Inhibition of active hexose and amino acid transport by conjugated bile salts in rat ileum. Europ.J.Clin.Invest. 4, 17-24 (1974).

CASPARY, W.F.

Die Beeinflussung der Resorptionsleistung der Darmmucosa durch Pharmaka. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 25, 489-498 (1975).

CHENG, B.
MATTHEWS, D.M.

Rates of uptake of amino acid from L-Methionine by rat small intestine in vitro. J. Physio. (Lond.) 210, 37-38 (1970).

CHRISTENSEN, H.N.
RIGGS, T.R.
COYNE, B.A.

Effect of pyridoxal and indoleacetate on cell uptake of amino acids and potassium. J.Biol.Chem. 209, 413-427 (1954).

CHRISTENSEN, H.N.

Intestinal absorption with special reference to amino acids. Fed. Proc. 21, 37-42 (1962).

CLASSEN, M.

Enterale Absorption, in: Klinische Gastroenterologie. Hrsg. E. DEMLING, S. 288-296. Thieme, Stuttgart 1973.

CLODI, P.H.

Untersuchungen zur Physiologie und Pathophysiologie der intestinalen Absorption beim Menschen. Z. Gastroenterol. 9, 491-505 (1971).

CRANE, R.K. — Hypothesis for mechanism of intestinal active transport of sugars. Fed. Proc. 21, 891-895 (1962).

CRANE, R.K. — Na^+-dependend transport in the intestine and other animal tissius Fed. Proc. 24, 1000-1005 (1965).

CSAKY, T.Z.
THALE, M. — Effect of ionic environmend on intestinal sugar transport. J. Physiol. (Lond.) 151, 59-65 (1960)

CSAKY, T.Z.
ZOLLICOFFER, L. — Ionic effect on intestinal transport of glucose in the rat. Amer. J. Physiol. 198, 1056-1058 (1960).

CSAKY, T.Z. — Effect of cardiac glycosids on the active biological transport of no-electrolytes. (Abstr.) Bioch. Pharmacol. 8, 38 (1961).

CSAKY, T.Z.
HARTZOG, H.G.
FERNALD, G.W. — Effect of digitalis on active intestinal sugar transport. Amer. J. Physiol. 200, 459-460 (1961).

CSAKY, T.Z. — Effect of cardioactive steroids on the active transport of non-electrolytes. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 74, 160-162 (1963a).

CSAKY, T.Z. — The effect of digitalis upon the biological transfer mechanism in the small intestine. First Intern. Pharmacological Meeting, in Stockholm (New aspects of cardiac glycosides). vol. 3, S. 225-232. Pergamon, Oxford 1963 b.

CSAKY, T.Z.
LASSEN, U.V. — Active intestinal transport of D-xylose. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 82, 215-217 (1964).

CSAKY, T.Z. — Transport through biological membranes. Annual Rev.Physiol. 27, 415-450 (1965).

CSAKY, T.Z.
HARA, Y. — Inhibition of active intestinal sugar transport by digitalis. Amer. J. Physiol. 209, 467-472 (1965).

CSAKY, T.Z. — Intestinal transport of sugars. The function of the sugar carrier, in: rolle of membranes in secretory processes. Hrsg. L. BOLIS, R.D. KEYNES, W. WILBRANDT, S. 442-432. North-Holland, Amsterdam-London 1972

CSAKY, T.Z. Lipoidmembrane. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 25, 464-469 (1975).

CURRAN, P.F. Ion transport in intestine and its coupling to other transport process Fed. Proc. 24, 993-999 (1965).

CURRAN, P.F. Active transport of amino acids and sugars. Arch. Int. Med. 129, 258-269 (1972).

DAMM, K.H.
WOERMANN, C. The effect of probenecid on the in vitro absorption of cardiac glycosides. Eur. J. Pharmacol. 28, 157-163 (1973).

DANIELLI, J.F.
DAVSON, H. A contribution to the theory of permeability of thin films. J. Cellul. Comp. Physiol. 5, 495-5o8 (1935).

DANIELLI, J.F. Morphological and molecular aspects of active transport, in: active transport and secretion. Symp. Soc. Exper. Biol. 8, 5o2-5o6 (1954).

DAVENPORT, H.W. Verdauung und Resorption von Eiweiß, in: Physiologie der Verdauung. Hrsg. H.W. DAWENPORT, S. 239-246. Schattauer, Stuttgart-New York 1971.

DAVSON, R.M.C.
ELLIOTT, D.C.
ELLIOTT, W.H.
JONES, K.M. Data for biochemical research. Clarendon, Oxford 1968

DELHUMEAUF, G.
PRATT, G.V.
GITLER, C. The absorption of amino mixtures from the small intestine of the rat. J. Nutrit. 77, 52-6o (1962).

DEMLING, L. Die Malabsorption. Verh. Dtsch. Ges. Path. 53, 1-1o (1969).

DENT, C.E.
SENIOR, B.
WALSH, J.M. The pathogenesis of cystinuria. J. Clin. Invest. 33, 1216-1226 (1954).

DOBBINS, W.O.
HERRIRO, B.A.
MANSBACH, C.M. Morphologic alternations with neomycin induced malabsorption. Amer. J. Med. Sc. 255, 63-77 (1968).

DOHERTY, J.E.
PERKINS, W.H. Digoxin metabolism in hypo- and hyperthyroidism. Ann. Int. Med. 64, 489-5oo (1966).

DUTTA, F.
RHEE, H.N.
MARKS, B.H.
Effect of metabolic inhibitors on the accumulation of digitaloids by the isolated guinea-pig hearth. J. Pharmacol. Exper. Ther. 180, 351-358 (1972).

EWE, K.
Calcium transport in rat jejunum in vitro and in vivo. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 273, 352-365 (1972).

EWE, K.
Die intestinale Calcium-Resorption und ihre Störungen. Klin. Wschr. 52, 57-63 (1974).

FAHMY, R.A.
NIEDERWEISER, A.
PATAK, G.
BRENNER, M.
Dünnschicht-Chromatographie von Aminosäuren auf Kieselgel G (Eine Schnellmethode zur Trennung und zum qualitativen Nachweis von 22 Aminosäuren). Helv. Chim. Acta 44, 2022-2026 (1961).

FERRIS, J.A.J.
The intestinal mucosa in thyriotoxicosis: a light and electron microskopoic assesment. J. Med. Sc. 141, 3-10 (1972).

FISCHER, W.
Biochemie der geordneten und der gestörten Resorptionsleistung der Dünndarmschleimhaut. Verh. Dtsch. Ges. Path. 53, 81-92 (1969).

FÖRSTER, H.
MEHNERT, H.
Experimentelle Untersuchungen zur aktiven Resorption von Zucker am lebenden Tier. Klin. Wschr. 43, 834-839 (1965).

FÖRSTER, H.
MENZEL, B.
Untersuchung der intestinalen Glucoseresorption bei künstlich erhöhter Blutglucosekonzentration. Z. Ernährungswiss. 11, 10-23 (1972)

FORTH, W.
RUMMEL, W.
Wirkung von Herzglykosiden und Cacium, Natrium, Wasser und Glucosetransport am isolierten Dünndarm. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 25, 8-23 (1967).

FORTH, W.
FURUKAWA, E.
RUMMEL, W.
Intestinale Resorption von Herzglykosiden in vitro und in vivo. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Exper. Path. 262, 53-72 (1969a).

FORTH, W.
FURUKAWA, E.
RUMMEL, W.
Vergleichende Untersuchung von Resorption und Ausscheidung tritium markierter Herzglykoside. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Exper. Path. 263, 206-208 (1969b).

FRIEDLAND, J.A.
WILLIAMS, G.A.
BOWSER, E.N.
HENDERSON, W.J.
HOFFEINS, E.
Effect of hyperthyroidism on intestinal absorption of calcium in the rat. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 120, 20-23 (1965).

FRYE, R.L.
BRAUNWALD, E.
Studies on digitalis. III. The influence of trijodthyronine on digitalis requirements. Circulation 23, 376-382 (1971).

GIBSON, Q.H.
WISEMAN, G.
Selective absorption of stereoisomers of amino acids from loops of the small intestine of the rat. Biochem. J. 48, 426-429 (1951).

GLYNN, I.M.
The action of cardiac glycosides on ion movements. Pharmacol. Rev. 16, 381-407 (1964).

GLATZKO, A.
CHANG, T.
LEWIS, J.
DILL, W.A.
Effect of chloramphenicol on the active transport of amino acids and glucose (Abstr.) Fed. Proc. 25, 639 (1966).

GOLDSCHMIDT, S. (1921)
zitiert bei RUMMEL, W. (1965)

GRAY, G.M.
INGELFINGER, F.J.
Intestinal absorption of sucrose in man: The site of hydrolysis and absorption. J. Clin. Invest. 44, 390-398 (1965).

GREEFF, K.
SCHWARZMANN, D.
WASCHULZIK, G.
Beta-Acetyldigoxin und Digoxin (Vergleichende pharmakologische Untersuchungen ihrer Wirksamkeit und enteralen Resorption). Arzneim. Forsch. (drug Res.) 15, 483-486 (1965).

GREENBERGER, N.J.
MacDERMOTT, R.P.
MARTIN, J.F.
DUTTA, S.
Intestinal absorption of six tritium labeled digitalis glycosides in rats and guinea pigs. J. Pharmacol. Exper. Ther. 167, 265-273 (1969).

GROSS, P.
Oberflächenbestimmungen am Dünndarm von Ratten. Inaug. Diss., Saarbrücken 1973.

GUGLER, R.
Vortrag auf der 85. Tagung der nordwestdeutschen Gesellschaft für innere Medizin (Arzneimittelwechselwirkungen), 26. bis 28. Juni 1975, in Braunslage.

HACKENBERG, U. Die enterale Resorption von Lanatosid A, B und C und von Gitoxin bei Katze und Hund, Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 3, 549-553 (1953).

HAGIHIRA, H.
LIN, I.C.
SAMIY, A.H.
WILSON, T.H. Active transport of lysine, ornithine, argenine and cystine by the intestine. Biochem. Biophys. Res. Commun. 4, 478-481 (1961).

HAHN, K.J.
MORGENSTEIN, E.
WEBER, E. Zur Resorption von Pharmaka aus dem Magen-Darmkanal. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1491-1492 (1971).

HALLIDAY, G.J.
HOWARD, L.D.
MUNRO, A.F. The effect of thyroxine and adrenaline on the absorption of glucose and acetate by mouse intestine. J. Physiol. (Lond.) 164, 28-29p (1962)

HEINZ, E. Aktiver Transport von Aminosäuren. 12. Coll. Ges. physiol. Chemie, in Mosbach/Baden (Beochemie des aktiven Transports), S. 167-188. Springer, Berlin-Böttingen-Heidelberg 1961.

HEINZ, E. Physiologie, Biochemie und Energetik des aktiven Transports. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exper. Path. Pharmak. 245, 1o-28 (1963).

HELLESEN, C.
FRIIS, T.
LARSEN, E. Small intestinal histology, radiology and absorption in hyperthyroidism. Scand. J. Gastroent. 4, 169-175 (1969).

HERBST, J.J.
HURWITZ, R.
SUNSHINE, P.
KRETCHMER, N. Effect of colchicine on intestinal disaccharidases: Correlation with biochemical aspects of cellular renewal. J. Clin. Invest. 49, 53o-536 (197o).

HERTER, B. Erfahrungsbericht mit einem fünffach azetylierten Gitoxinpräparat. Therapiewoche 23, 2376-2377 (1973).

HILLMANN, G. Biosynthese und Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone. Thieme, Stuttgart 1961.

HINDMARSH, J.T.
KILBY, D.
WISEMAN, G.
Studies on the active transport of D-glucose and L-histidin by rats and golden hamsters fed a penicillin-enriched diet. Brit. J. Nutr. 21, 45-53 (1967).

HÖBER, R.
HÖBER, J.
Experiments on the absorption of organic solutes in the small intestine of rats. J. Cellul. Comp. Physiol. 10, 401-422 (1937).

HOFFMANN, J.F. (1961)
zitiert bei HEINZ, E. (1963).

HOGBEN, C.A.M.
TOCCO, D.J.
BRODIE, B.B.
SCHANKER, L.S.
On the mechanism of intestinal absorption of drugs. J. Pharmacol. Exper. Ther. 125, 275-282 (1959).

HOLDSWORTH, C.D.
BESSER, G.M.
Influence of gastric emptyingrate and of insulin response on oral glucose tolerance in thyroid disease. Lancet 2, 700-702 (1968).

HÜSTEN, J.
SCHRÖDER, H.
RUIZ-TORRES, A.
NEUHAUS, G.A.
Aufnahme von Digitoxin in die Ascites (Ehrlich)-Tumorzelle und Wirkung auf den Tyrosin-^{14}C-Eiweißeinbau. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 1162-1164 (1968).

HÜSTEN, J.
RUIZ-TORRES, A.
Vergleichende Untersuchungen über die Aufnahme von Herzglykosiden in die Zelle. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 75, 396-399 (1969).

JACOBS, F.A.
HILLMANN, R.S.R.
Intestinal absorption of the methionin isomers as affected by deoxypyridoxine. J. Biol. Chem. 232, 445-451 (1958).

JACOBS, F.A.
COEN, L.J.
HILLMAN, R.S.R.
Influence of pyridoxine, pyridoxal-phosphat, deoxypyridoxine and 2, 4-Dinitrophenol on methionine absorption. J. Biol. Chem. 235, 1372-1375 (1960 a).

JACOBS, F.A.
FLAA, R.C.
BELK, W.F.
Pyridoxal phosphate requirement for intestinal absorption of L-thyrosine. J. Biol. Chem. 235, 3224-3227 (1960b).

JACOBS, F.A.
LANG, A.H.
Dynamics of amino acids transport in the intact intestine. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 118, 772-776 (1965).

JACOBSON, E.D.
PRIOR, J.T.
FALOON, W.W.
Malabsorptive syndrom induced by neomycin: morphologic alterations in the jejunal mucosa. J. Lab. Clin. Med. 56, 245-250 (1960).

JEFFRIES, G.H.
WESER, E.
SLEISENGER, M.H.
Malabsorption. Gastroenterology 56, 777-797 (1969).

JERVIS, E.L.
SMITH, D.H.
The active transfer of D-methionine by the rat intestine in vitro. J. Physiol. (Lond.) 151, 51-58 (1960).

JOHNSTON, J.M.
BORGSTRÖM, B.
The intestinal absorption and metabolism of micellar solutions of lipoids. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 84, 412-423 (1964).

JOHNSTON, J.M.
RAO, G.A. (1965)
zitiert bei FISCHER, W. (1969).

KÄHLER, H.J.
Chloramphenicol: ein vielseitiges und zeitloses Antibiotikum. Med. Klin. 60, 2005-2011 (1965).

KLINGHARDT, G.W.
Beziehungen zwischen Polyneuropathien durch einige moderne Chemotherapeutika durch Malabsorption und durch Mangelernährung. Verh. Dtsch. Ges. Path. 53, 229-239 (1969).

KULENKAMPFF, H.
Morphologie resorbierender Epithelien. Arneim.-Forsch. (Drug Res.) 25, 461-473 (1975).

KUPFERBERG, H.J.
SCHANKER, L.S.
Biliary secretion of ouabain-^{3}H and its uptake by liver slices in the rat. Amer. J. Physiol. 214, 1048-1053 (1968).

LANMAN, R.C.
GLLILAN, R.M.
SCHANKER, L.S.
Absorption of cardiac glycosides from the rat respiratory tract. J. Pharmacol. Exper. Ther. 187, 105-111 (1973).

LASKOWSKI, M. Jr.
HAESSLER, H.A.
MIECH, R.P.
PEANASKY, R.J.
LASKOWSKI, M.
Effect of trypsin inhibitor on passage of insulin across the intestinal barrier. Science 127, 1115-1116 (1958).

LAUTERBACH, F. — Über Mechanismus und Umfang der enteralen Resorption und den enterohepatischen Kreislauf von Herzglykosiden. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exper. Path. Pharmak. 245, 67-68 (1963).

LAUTERBACH, F.
NITZ, D.
PRESCHER, K. — Enterale Resorption, biläre Ausscheidung und entero-hepatischer Kreislauf von Herzglykosiden bei der Ratte. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exper. Path. Pharmak. 247, 391-411 (1964).

LAUTERBACH, F. — Zur enteralen Absorption von Pharmaka durch Diffusion und Transport. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exper. Path. Pharmak. 251, 105-106 (1965a).

LAUTERBACH, F. — Einfluß von Herzglykosiden auf die enterale Resorption. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exper. Path. Pharmak. 250, 232-233 (1965b).

LAUTERBACH, F. — Über Unterschiede im Mechanismus der enteralen Resorption kardiotoner Steroide und anderer Pharmaka. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. Exper. Path. 257, 432-457 (1967a).

LAUTERBACH, F. — Beziehungen zwischen enteraler Resorption aktiv transportierter sowie diffundierender Substanzen und Konzentration sowie Transport von Na^+-Ionen. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 135, 256-272 (1967b).

LAUTERBACH, F. — Die Wirkung cardiotoner Steroide auf die enerale Resorption aktiv transportierter und diffundierender Substanzen und auf deren Beziehung zu Na^+-Transport. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 135, 273-285 (1967c).

LAUTERBACH, F. — Resorption und Sekretion von Arzneistoffen durch die Mucosaepithelien des Gastrointestinaltraktes. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 25, 479-488 (1975).

LeFEVRE, P.G.
KABICH, K.J.
ESS, H.S.
HUDSON, M.P. — Phospholipid-sugar complexes in relation to cell membrane monosaccharide transport. Science 143, 955-957 (1964).

LENINGER, A.L. — Oxydative phosphorylation in submitochondrial systems. Fed. Proc. 19, 952-962 (1960).

LIN, E.C.C.
HAGIHIRA, H.
WILSON, T.H.
Specifity of the transport system for neutral amino acids in hamster intestine. Amer. J. Physiol. 2o2, 919-925 (1962).

LINDEMANN, B.
SOLOMON, A.K.
Permeability of luminal surface of intestinal mucosal cells. J. Gen. Physiol. 45, 8o1-81o (1962).

LINEWEAVERS, H.
BURK, D.
The determination of enzym dissoziation constants. Amer. J. Chem. Soc. 56, 658-666 (1934).

LING, V.
MORIN, C.L.
Inhibition of amino acid transport in rat intestinal rings by tetracycline. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 249, 252-259 (1971).

LIS, M.T.
CRAMTON, R.F.
MATTHEWS, D.M.
Rates of absorption of a dipeptide and the equivalent free amino acid in various mammalian species. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 233, 453-455 (1971).

LOOMIS, W.F.
On the mechanism of action of aureomycin. Science 111, 474 (195o).

LOOMIS, T.A.
Absorption of heparin from the intestine. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1o1, 447-449 (1959).

MAHMOOD, A.S.
VARMA, D.
WAGLE, D.S.
Effect of hormonal treatments in rats on the intestinal transport of methionine in vitro. Indian J. Exper. Biol. 8, 33o-331 (197o).

MANDELSTAM, P.
Effect of thyroid hormones on in vivo absorption and in vitro active transport of hexoses (Abstr.) Fed. Proc. 23, 1o7 (1964).

MARTIUS, C.
Die Wirkungsweise des Schilddrüsenhormones. 5. Coll. Ges. physiol. Chemie, in Mosbach/Baden (Wirkungsmechanismus der Hormone), S. 143-161, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954.

MATTER, A.
Pinocytose und Phagocytose, untersucht an der Kupferschen Sternzelle. Mikroskopie 26, 129 (197o).

MATTHEWS, D.M.
SMYTH, D.H.
Stereochemically specific absorption of alanine from the intestine into the blood-stream. J. Physiol. (Lond.) 116, 2o-21 (1952).

MATTHEWS, D.M.
SMYTH, D.H.
The intestinal absorption of amino acids. J. Physiol. (Lond.) 126, 96-1oo (1954).

MATTHEWS, D.M.
LASTER, L.
Absorption of protein digestion products. Gut 6, 411-426 (1965).

MATTHEWS, D.M.
Absorption und Malabsorption von Eiweißverdauungsprodukten. Klin. Wschr. 8, 397-414 (1969).

McDOUGAL, D.B.
LITTLE, K.D.
CRANE, R.K.
Studies on the mechanism of intestinal absorption of sugars. IV. localisation of galactose concentrations within the intestinal wall during active transport, in vitro. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 45, 483-489 (1960).

MERKER, H.J.
Morphologische Grundlagen der Resorption und Sekretion. Therapiewoche 18, 388-395 (1968).

MEYER, H.
Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre narkotische Wirkung? Arch. Exper. Path. Pharmak. 42, 109-118 (1899).

MIDDLETON, W.R.J.
THOMPSON, G.R.
Steatorrhoea in hyperthyroidsm. Gut 9, 725-726 (1968).

MIDDLETON, W.R.J.
THOMPSON, G.R.
The mechanism of steatorrhoea in induced hyperthyroids in rat. J. Lab. Klin. Med. 74, 19-30 (1969).

MILNE, M.D.
ASATOOR, A.M.
EDWARDS, K.D.G.
LOUGHRIDGE, L.W.
The intestinal absorption defect in cystinuria. Gut 2, 323-337 (1961).

MORROW, D.H.
GAFFNE, T.E.
BRAUNWALD, E.
Studies on digitalis. VII. influence of hyper- and hypothyroidism on the myocardial response to ouabain. 324-328 (1963). J. Pharmalcol. Exper. Ther. 140

MULLINS, L.J.
Transport of Na^+ and K^+ across the squid axon membrane, in: rolle of membranes in secretory process. Hrsg. L. BOLIS, R.D. KEYNES, W. WILBRANDT, S. 182-202, North-Holland, Amsterdam-London 1972.

MUNCK, B.G.
SCHULZ, S.G.
Lysine transport across isolated rabbit ileum. J. Gen. Physiol. 153, 157-182 (1969).

NASSET, R.S.
Rolle of the degestive tract in the utilazation of protein and amino acids. Amer. Med. Ass. 164, 172-177 (1957).

NEAME, H.D.
WISEMAN, G.
The transamination of glutamic and asparatic acids during absorption by the small intestine of the dog in vivo. J. Physiol. (Lond.) 135, 442-450 (1957).

NEAME, H.D.
WISEMAN, G.
The alanin and oxo acids concentrations in mesenteric blood during the absorption of L-glutamic acid by the small intestine of the dog, cat and rabbit in vivo. J. Physiol. (Lond.) 140, 148-155 (1958).

NECHELES, T.F.
Peptide synthesis in bone marrow: thyroxin and insulin effects. Amer. J. Physiol. 203, 693-696 (1962).

NETTER, H.
Mögliche Mechanismen und Modelle für aktive Transportvorgänge. 12. Coll. Ges. physiol. Chemie, in Mosbach/Baden (Biochemie des aktiven Transports), S. 15-53. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961.

NEWEY, H.
SMYTH, D.H.
Cellular mechanism in intestinal transfer of amino acids. J. Physiol. (Lond.) 164, 527-551 (1962).

NEWEY, H.
SMYTH, D.H.
The transfer system for neutral amino acids in the rat small intestine. J. Physiol. (Lond.) 170, 328-343 (1964).

OHLMEIER, H.
RUIZ-TORRES, A.
Die Digoxin und g-Strophanthin-Resorption an der perfundierten Dünndarmschlinge der Ratte. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 1870-1876 (1972).

OPPELT, W.
Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Arzneimitteln, in: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie. Hrsg. H.P. KUEMERLE, S. 66-74. Urban-Schwarzenberg, München-Wien 1973.

ORTEN, A.U.
ROTHWELL, O.J.
GIMBEL, N.S.
SMITH, A.H.
Absorption of amino acids from an isolated ileal loop in man (Abstr.) Fed. Proc. 18, 540 (1959).

ORTEN, A.U.
Intestinal phase of amino acid nutrition. Fed. Proc. 22, 1103-1109 (1963).

ORZECHOWSKI, G.
Gesetzmäßigkeiten der Resorption und ihre Bedeutung für die Arzneitherapie. Med. Mschr. 19, 250-255 (1965).

OVERTON, E. (1899): zitiert bei NETTER, H.: Theoretische Biochemie, S. 668-683. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959.

PAINE, C.M.
HEINZ, E. The structural specifity of the glycine transport system of ehrlich carcinoma cells. J. Biol. Chem. 235, 1080-1085 (1960).

PARKINS, R.A.
DIMITRIADON, A.
BOOTH, C.C. The rates and sites of absorption of ^{131}J labelled albumin and sodium ^{131}J in the rat. Clin. Sc. 19, 595-604 (1960).

PARKINSON, T.M. The inhibition of the intestinal absorption of taurocholic acid by a cardiac glycoside. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 86, 425-426 (1964).

PFLEGER, K.
RUMMEL, W.
JACOBI, H. Phosphatdurchtritt am isolierten Darm unter Dinitrophenol und Thyroxin. Bioch. Z. 330, 303-309 (1958).

PICHOTKA, J. Der Stoffwechsel der Organismen, in: Lehrbuch der Physiologie, Hrsg. W.D. KEIDEL, Thieme, Stuttgart 1975.

PIETRZYK, C.
HEINZ, E. Die Bedeutung der Natrium-Anreicherung im Zellkern für den Na-aktivierten Transport von Aminosäuren in Ehrlich-Zellen. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 353, 1556-1557 (1972).

POST, R.L.
MERRIT, C.R.
KINSOLVING, C.R.
ALBRIGHT, C.D. Membrane adenosine triphosphatase as a participant in the active transport of sodium and potassium in the human erythrocyte. J. Biol. Chem. 235, 1796-1802 (1960).

RACE, T.F.
PAES, I.C.
FALOON, W.W. Intestinal malabsorption induced by oral colchicine; comparison with neomycin an cathartic agents, Amer. J. Med. Sci. 259, 32-41 (1970).

RAGOZZINO, P.W.
MALONE, M.H. Biodynamics of thiourea-alkaloid combinations, J. Pharmacol. Exper. Ther. 141, 363-368 (1963).

REISER, S.
CHRISTENSEN, P.H. Stimulation of basic amino acid uptake by certain neutral amino acids in isolated intestinal epithelial cells. Biochem. Biophys. Acta (Amst.) 241, 102-113 (1971).

REMMER, H. The rolle of the liver in drug metabolism. Amer. J. Med. 49, 617-629 (1970).

REMMER, H. Arzneimittelkombinationen und Drug interactions. Bull. Schw. Akad. Med. Wiss. 29, 89-98 (1973).

REPKE, K. Über den biochemischen Wirkungsmodus von Digitalis. Klin. Wschr. 42, 157-165 (1964).

RIGGS, T.R.
COYNE, B.A.
CHRISTENSEN, H.N. Intensification of the cellular accumulation of amino acids by pyridoxal. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 11, 303-304 (1953).

ROADS, J.E.
STENGEL, A.
RIEGAL, C.
CAJORI, F.
FRAZEIR, W.D. The absorption of protein split products from chronic isolated colon loops. Amer. J. Physiol. 125, 707-712 (1939).

ROBERTSON, J.D. (1959): zitiert bei LOCKE, M.: Cellular membranes in: development. Academic press. New York 1964.

ROBINSON, G.B.
SHAW? B. The hydrolysis of dipeptides by different regions of rat small intestine. Biochem. J. 77, 351-356 (1960).

ROBINSON, J.W.L.
FÖRSTER, H. The effect of inhibitors of renal transport on the small intestine. Naturwissenschaften 55, 232-233 (1967).

ROBINSON, J.W.L. Beziehungen zwischen der Herzglykosid-Empfindlichkeit des Aminosäurentransportes und der Na^+-K^+-stimulierten ATPase im Rattendünndarm. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. Exper. Path. 260, 192 (1968).

ROBINSON, J.W.L. Experimental intestinal malabsorption states and their relation to clinical syndromes. Klin. Wschr. 50, 173-185 (1972).

ROMMEL, K.
BURKHARDT, H.
BÖHMER, R.
Untersuchungen über den Einfluß von Thyroxin auf die Disaccharidasen-Aktivität der Dünndarmschleimhaut. Z. Gastroenterol. 8, 489-498 (197o).

RUBULIS, A.
RUBERT, A.
FALOON, W.W.
Cholestrol lowering, fecal bile acid and sterol changes during neomycin and colchicin (Abstr.). KZB, Ges. Inn. Med. 313, 372 (1971).

RUIZ-TORRES, A.
OHLMEIER, J.
Die Digoxin-Resorption an der perfundierten Dünndarmschlinge der Ratte. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 2o, 522-524 (197o).

RUIZ-TORRES, A.
HÜSTEN, A.
Zum Problem der Digoxin-Aufnahme in der Zelle. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 892-894 (1971).

RUMMEL, W.
Enterale Resorption und ihre Beeinflussung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exper. Path. Pharmak. 25o, 189-2o9 (1965).

SABESIN, S.M.
ISSELBACHER, K.J.
Protein synthesis inhibition: mechanism for the production of impaired fat absorption. Science 147, 1149-1151 (1965).

SCHACHTER, D.
DOWDLE, E.B.
SCHENKER, H.
Active transport of calcium by the small intestine of the rat. Amer. J. Physiol. 198, 263-268 (196o).

SCHACHTER, D.
KOWARSKI, S.
FINKELSTEIN, J.D.
WANG-MA, R.L.
Tissue concentration differences during active transport of calcium by intestine. Amer. J. Physiol. 211, 1131-1136 (1966).

SCHANKER, L.S.
TOCCO, D.J.
BRODIE, B.B.
HOGBEN, C.A.M.
Absorption of drugs from the rat small intestine. J. Pharmacol. Exper. Ther. 123, 81-87 (1958).

SCHANKER, L.S.
Absorption of drugs from the rat. colon. J. Pharmacol. Exper. Ther. 126, 283-29o (1959).

SCHANKER, L.S.
On the mechanism of absorption of drugs from the gastrointestinal tract. J. Med. Pharmacol. Chem. 2, 343-359 (196o).

SCHANKER, L.S.
TOCCO, D.J.
Active transport of some pyrimidines across the rat intestinal epithelium. J. Pharmacol. Exper. Ther. 128, 115-121 (196o).

SCHANKER, L.S.
JEFFREY, J.J.
Active transport of foreign pyrimidines across the intestinal epithelium. Nature (Lond.) 190, 727-728 (1961).

SCHANKER, L.S.
Passage of drugs across body membranes. Pharmacol. Rev. 14, 501-530 (1962).

SCHANKER, L.S.
JEFFREY, J.J.
Structural specifity of the pyrimidine transport process of the small intestine. Biochem. Pharmacol. 11, 961-966 (1962).

SCHANKER, L.S.
TOCCO, D.J.
Some characteristic of the pyrimidine transport process of the small intestine. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 56, 469-473 (1962).

SCHANKER, L.S.
Absorption of drugs from the gastrointestinal tract, in: Handb. Exper. Pharmacol. XXVIII/1, S. 9-24. Springer, Berlin-Heidelberg, New-York 1971.

SCHANKER, L.S.
Drug absorption, in: Fundamentals of drug metabolism and drug disposition. Hrsg. B.N. LaDU, H.G. MANDEL, E.L. WAY, S. 22-43. Williams and Wilkins, Baltimore 1972.

SCHATZMANN, H.J.
Herzglykoside als Hemmstoff für den aktiven Kalium- und Natriumtransport durch die Erythrozytenmembran. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 11, 346-354 (1953).

SCHEDL, H.P.
CLIFTON, J.A.
Small intestinal absorption of steroids. Gastroenterology 41, 491-499 (1961).

SCHLÜSSEL, H.
SUNDER-PLASSMANN, L.
Zur Lokalisation der WEiweiß-Resorption in Magen-Darm-Trakt. Tierexperimentelle Untersuchungen mit 35-markiertem Hefeeiweiß. Klin. Wschr. 31, 545-547 (1953).

SCHNEIDER, J.
Digoxin-Blutkonzentrationen zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit. Inaug. Diss. Berlin 1975

SCHRÖDER, H.
Untersuchung über die Aufnahme von Digitoxin in die Ehrlich-Ascitestumorzelle. Inaug. Diss., Berlin 1969.

SCHULTZ, S.G.
ZALUSKY, R.
Ion transport in isolated rabbit ileum. II. The interaction between active sodium and active sugar transport. J. Gen. Physiol. 47, 1o43-1o59 (1964).

SCHULTZ, S.G.
CURRAN, P.F.
Intestinal absorption of sodium chlorid and water, in: Handb. Physiol., sect. 6, vol. III, Hrsg. C.F. CODE, S. 1245-1276. American physiological society, Washington, D.V. 1968.

SCHULTZ, S.G.
CURRAN, P.F.
Coupled transport of sodium and organic solutes. Physiol. Rev. 5o, 637-718 (197o).

SINGER, S.J.
NICOLSON, G.L.
The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science 175, 72o-731 (1972).

SIRULA, M.
JULKUNEN, H.
LAMBERG, B.A.
Gastrointestinal tract in hyperthyroidism before and after treatment. Scand. J. Gastroenterology 1, 79-85 (1966).

SKOU, J.C.
Further investigations on a Mg^{++} + Na^{+}-activated adenosintriphosphatase Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 42, 6-23 (196o).

SLOANE, N.H.
YORK, J.L.
The cell, in: review of biochemistry. Hrsg. N.H. SLOANE, J.L. YORK, S. 13-16. Collier-Macmillan-Ltd., London 1969.

SUNDERMANN, A.
FIEHRING, H.
Klinische Erfahrungen mit Pengitoxin, Therapiewoche 27, 2367-237o (1973).

THOMAS, F.B.
CALDWELL, J.H.
GREENBERGER, N.J.
Steatorrhea and thyrotoxicosis: relation to hypermotolity and excessive dietary fat. Ann. Int. Med. 78, 669-675 (1973).

USSING, H.H.
Active transport of inorganic ions. Symp. Exper. Soc. Biol. 8, 4o7 - 422 (1954).

VOGT, W.
Resorption von Pharmaka. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exper. Path. Pharmak. 25o, 21o-234 (1965).

VOLKHEIMER, G.F.
SCHULZ, F.H.
The phenomen of persorption. Digestion 1, 213-218 (1968).

VOLKHEIMER, G.
SCHULZ, F.H.
AURICH, I.
STRAUCH, S.
BEUTHIN, K.
WENDLANDT, H.
Persorption of particles. Digestion 1, 78-8o (1968).

VOLKHEIMER, G.
Persorption, Monographie in der Reihe Gastroenterologie und Stoffwechsel. Bd. 2. Thieme, Stuttgart 1972.

WALDI, D.
zitiert bei STAHL, E.: Dünnschichtchromatographie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1967.

WALLING, M.W.
ROTHEN, S.S.
Phosphate-independent carrier-mediated transport of calcium by rat intestine. Am. J. Physiol. 217, 1144-1148 (1969).

WEISNER, B.
Vortrag auf der 85. Tagung der nordwestdeutschen Gesellschaft für innere Medizin (Arzneimittelwechselwirkungen). 26. bis 28. Juni 1975, in Braunslage.

WEKSLER, M.E.
BOURKE, E.
SCHREINER, G.E.
Phenylalanine tolerance tests in patients receiving chloramphenicol. Clin. Pharmacol. Ther 9, 647-651 (1968).

WESER, E.
JEFFRIES, G.H.
SLEISENGER, M.H.
Malabsorption. Gastroenterology 5o, 811-828 (1966).

WHITTAM, R.
WHEELER, K.P.
Sensitivity of a kidney adenosintriphosphatase to quabain and to sodium and potassium. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 51, 662-664 (1961).

WILBRANDT, W.
LENGYEL, L.
Der Einfluß der Nebennierenrinde auf die Zuckerresorption. Bioch. Z. 267, 2o4-21o (1933).

WILBRANDT, W.
Permeabilitätsprobleme. Arch. Exper. Path. Pharmak. 212, 9-31 (195o).

WILBRANDT, W.
Sekretion and transport of non-electrolytes, in: active transport and secretion. Symp. Soc. Exper. Biol. 8, 136-162 (1954).

WILBRANDT, W.
Permeabilität, aktiver Transport und Trägermechanismus. Dtsch. Med. Wschr. 28, 1153-1158 (1957).

WILBRANDT, W.
Zuckertransporte. 12. Coll. Ges. physiol. Chemie, in Mosbach/Baden (Biochemie des aktiven Transports), S. 112-136. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961.

WILBRANDT, W. Probleme des aktiven Transports. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exper. Path. Pharmak. 245, 28-47 (1963).

WINNE, D. Der Einfluß einiger Pharmaka auf die Darmdurchblutung und die Resorption tritium-markierten Wassers aus dem Dünndarm der Ratte. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. Exper. Path. 254, 199-224 (1966).

WINNE, D. Darmdurchblutung und Resorption von Arzneimitteln. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. Exper. Path. 260, 184-185 (1968).

WINNE, D. Die Pharmakokinetik der Resorption bei Perfusion einer Dünndarmschlinge mit variabler Durchblutung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. Exper. Path. 268, 417-433 (1971 a).

WINNE, D. Durchblutung und enterale Resorption. Z. Gastroenterol. 9, 429-441 (1971 b).

WILSON, T.H. WISEMAN, G. The use of sacs of everted small intestine for the mucosal to the serosal surface. J. Physiol. (Lond.) 123, 116-125 (1954).

WISEMAN, G. Active stereochemically selective absorption of amino acids from intestine. J. Physiol. (Lond.) 114 , 7-8 p (1951).

WISEMAN, G. Preferential transference of amino acid mixtures by sacs of everted small intestine of the golden hamster. J. Physiol. (Lond.) 127, 414-422 (1955).

WISEMAN, G. Active transport of amino acids by sacs of everted small intestine of the golden hamster. J. Physiol. (Lond.) 133, 626-630 (1956).

Herrn Professor Dr. A. Ruiz-Torres danke ich für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung bei der Planung der Experimente und für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Herrn Professor Dr. A. Ruiz-Torres und Herrn Professor Dr. H. Schleusener von der Endokrinologischen Abteilung des Klinikum Steglitz danke ich auch für ihre Befürwortung bei der Vergabe des GFG-Stipendiums.

Lebenslauf

Ich bin afghanischer Staatsbürger und wurde am 6. Oktober 1945 als Sohn von Abdullah Ahmadiar und seiner Frau Djahantab in Kabul geboren. März 1953 erfolgte die Einschulung. Dezember 1964 machte ich an der deutschsprachigen Nedjat-Oberrealschule in Kabul mein Abitur. Sommersemester 1965 und Wintersemester 1965/66 war ich an der Faculty of Science der Universität Kabul immatrikuliert. 1966 kam ich als Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD), das mein Studium bis zu meinem Staatsexamen finanzierte, nach Deutschland.

Nach Besuch des Studienkollegs für ein Jahr an der Universität Bonn studierte ich im Sommersemester 1967 Mathematik und Physik an der Universität Bonn. Zum Wintersemester 1967/68 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Bonn, wo ich im März 1970 das Physikum bestand. Zum Wintersemester 1970/71 wechselte ich zur Fortsetzung des Medizinstudiums nach Berlin, wo ich im August 1973 mein Staatsexamen ablegte.

Vom 1. Oktober 1973 bis zum Ende meiner ärztlichen Ausbildung am 31. September 1974 war ich tätig als Medizinalassistent im Paulinenhaus in Berlin und am Klinikum Westend der Freien Universität Berlin. Vom 1. Oktober 1974 bis zum 31. Dezember 1975 war ich als Doktorand im Stoffwechsellabor der Medizinischen Klinik und Poliklinik im Fachbereich 3 der Freien Universität Berlin tätig (Promotionsstipendium nach dem Graduiertenförderungsgesetz - GFG). Ab 1. Januar 1976 bin ich als Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung des St. Josef-Krankenhauses, 525 Engelskirchen, angestellt.

Fred Höpfner - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198